

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,
95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Univer-
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER,
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth
(DE).

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a,
91052 Erlangen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

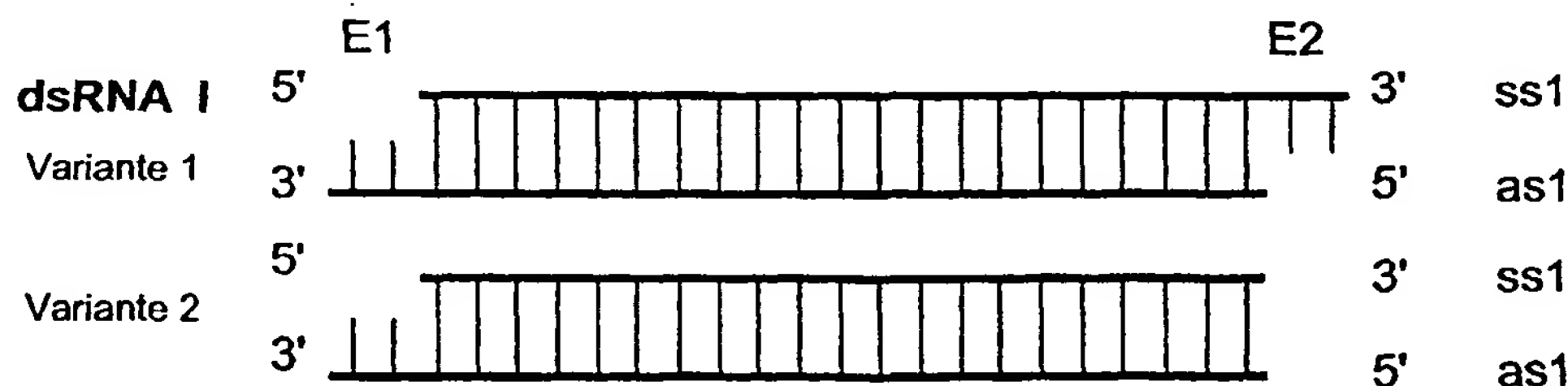
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland
[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.

WO 02/055693 A2



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WQ 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matrize dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

10

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

15

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

20

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

25

30

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

35

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),

Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),

35

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
5 Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im
15 Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fgi. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-
25 87 MG Glioblastom-Zellen,
- Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in
35 der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren
15 beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1)
20 liegen.

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen
25 zweiten Bereich B2 auf.

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.
35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsinisiert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von 0,3 x 10⁵ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden 25 Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit 30 Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, 35 Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet:
gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde;
nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der
25 Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte
- 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
- 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsinisiert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine PlusTM Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-
15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde ex vivo in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den Ansätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen:
15 Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti[®]-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris,
25 pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

- schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei $12.000\times g$ für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, $12.000\times g$, 4°C). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30 μl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.
- 10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500 μl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 μl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.

10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'- GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3'- UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160 SQ161	(A) 5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3' (B) 3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	2-22-0
S7/S12	SQ150 SQ162	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-0
S7/S11	SQ150 SQ163	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-2
S13	SQ164 SQ165	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-2
S13/14	SQ164 SQ166	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-0
S4	SQ167 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-2
K1A/ K2B	SQ153 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-2
K1B/ K2A	SQ154 SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-0
S1B/ S4A	SQ149 SQ167	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-0

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
15 schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
10 g Körpergewicht,

Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
kleotidpaaren),

Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),

Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

- Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)
- 10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke
10 angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde
20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min
25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit
30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA
20 (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 10 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde 15 der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein 20 Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran 25 nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschrte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San- 30

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo-
5 oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem
10 komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder auto-
15 krinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999); Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen
20 (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal
30 cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,
- 25
- 30

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Hei-

5 dolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei

10 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeits-

15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-

25 dest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammonium-

30 persulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168 SQ169	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3' (B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	2-19-2
ES-8	SQ170 SQ171	(A) 5'- AAGUUAAAAUCCCGUCGCUAU -3' (B) 3'- CAAUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	2 ⁵ -19-2 ⁵
ES2A/ ES5B	SQ172 SQ173	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3' (B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	0-22-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2

K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA	-3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU	-5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die

10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen

15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.

20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1) :

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression

30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

20

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/ K2B	SQ153 SQ158	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3' 3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2829-2808 2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wiedergegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à $3,8 \times 10^5$ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 μ l EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2 μ l Enhancer-R vermischt und danach 3,5 μ l der jeweiligen 20 μ M dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 μ l TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 μ l frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 μ l FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 μ M bezieht sich auf 400 μ l Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 μ M Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through
5 combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass,B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.

10

Bosher,J.M. and Labouesse,M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the
15 principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen,N.J., Fleenor,J., Fire,A., and Morgan,R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a
20 tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.

Clemens,J.C., Worby,C.A., Simonson-Leff,N., Muda,M., Maehama,T., Hemmings,B.A., and Dixon,J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect
25 signal transduction pathways. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97, 6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and
30 safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

- has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.
- Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
5 152-156.
- Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.
- Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.
- 15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .
- 20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.
- Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-IIIa non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.

- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.

10

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.

15

Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.

20

Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.

- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.

Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.

30

Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-
10 15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic
20 stic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-
106.

25

Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30

Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.
Annual review in Cell Biology 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M & Poulsen HS
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-
tations, function and possible role in clinical trials. *Ann-
als of Oncology* 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101 , 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.
- 5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
- 10 29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
- 15 Gruppen gebildet wird.
30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
- 20 31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
- 25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
- 30 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm 20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen 25 men ist.
40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab- 30 reicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.

60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25

61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.

62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

30 76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 -
15 173 verwendet wird.

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20 94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

25 95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15

108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20

109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25

110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30

111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20 136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
- 20 158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
- 25 159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
- 30 160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.
161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

10

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

15 170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

30 173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

10 176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

20 179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

25 180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

30 181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
10 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

20

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

30 196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 -

15 173 verwendet wird.

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20 214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei
10 zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15

228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20

229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei
30 die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

25 238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

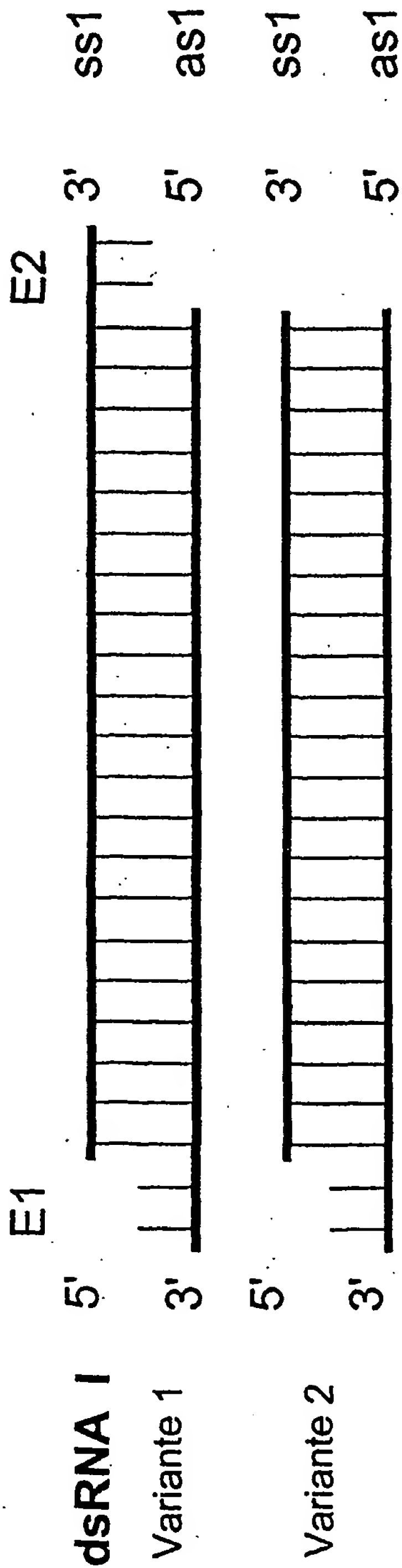


Fig. 1a

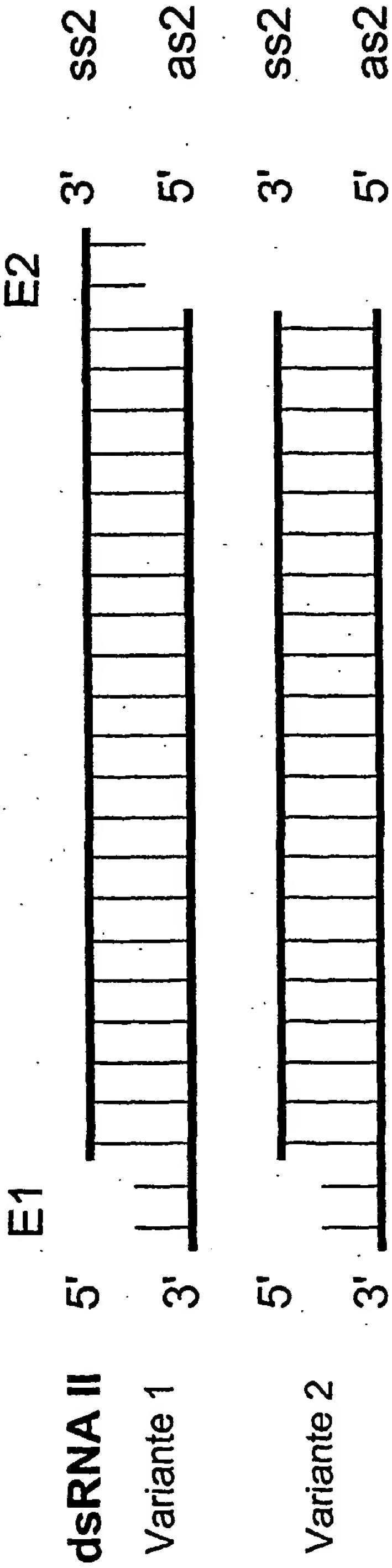


Fig. 1b

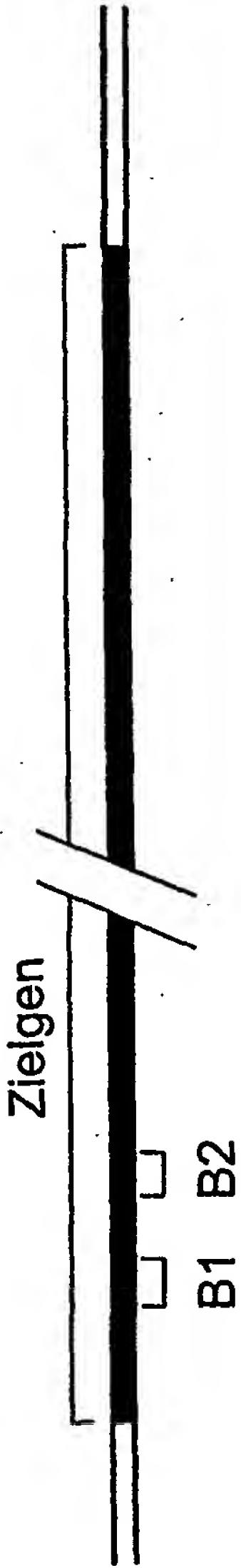


Fig. 2

2/20

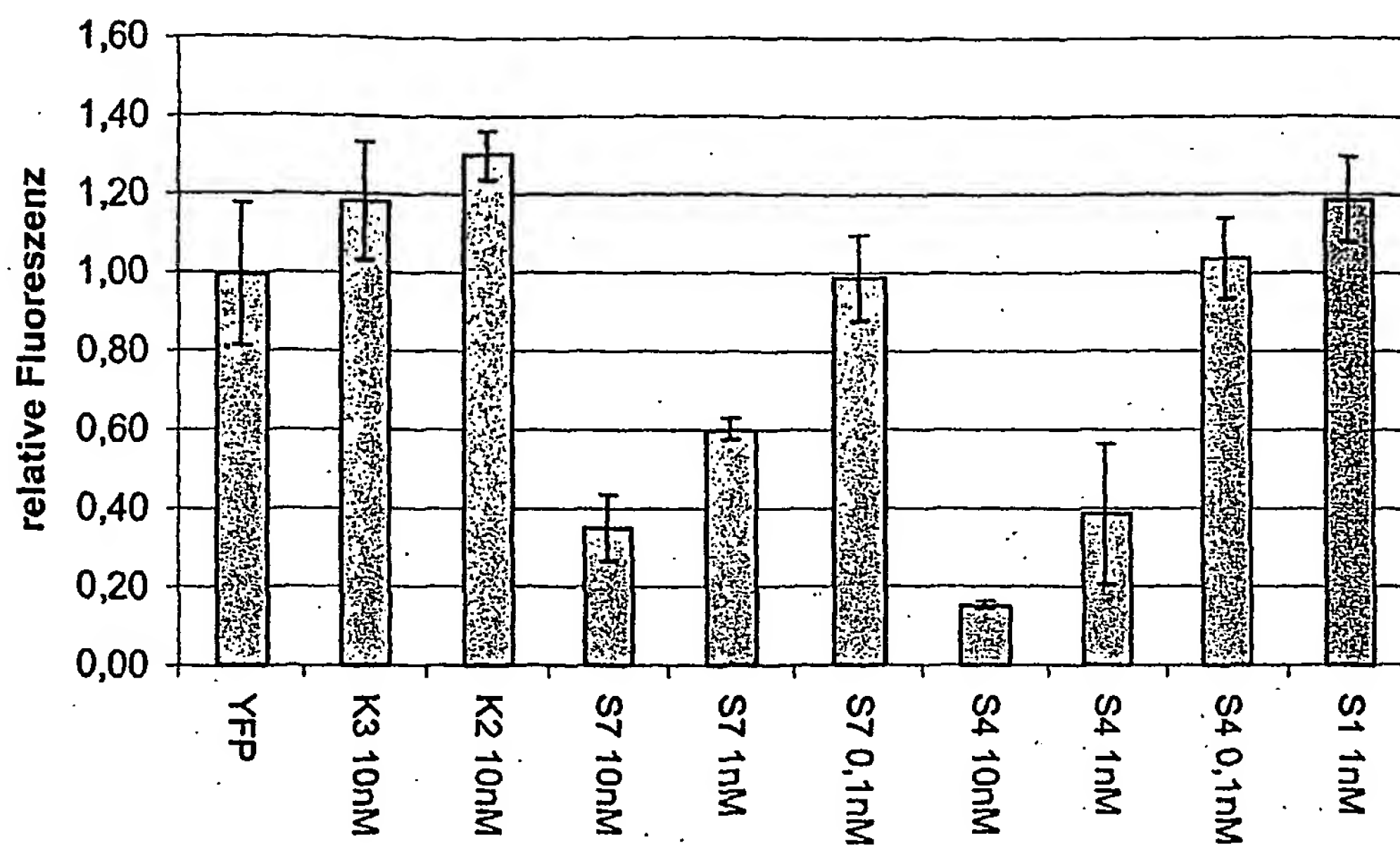


Fig. 3

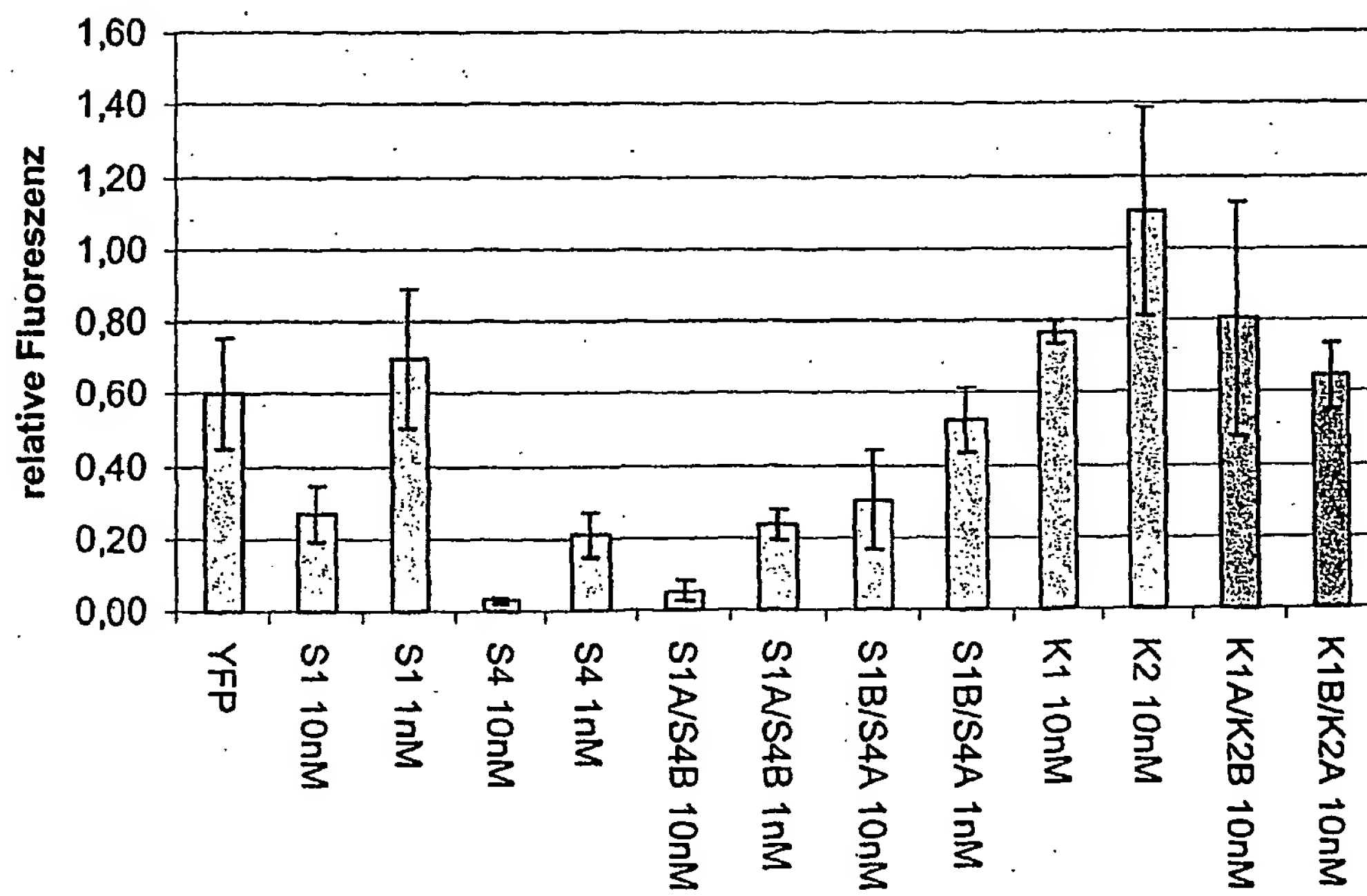


Fig. 4

3/20

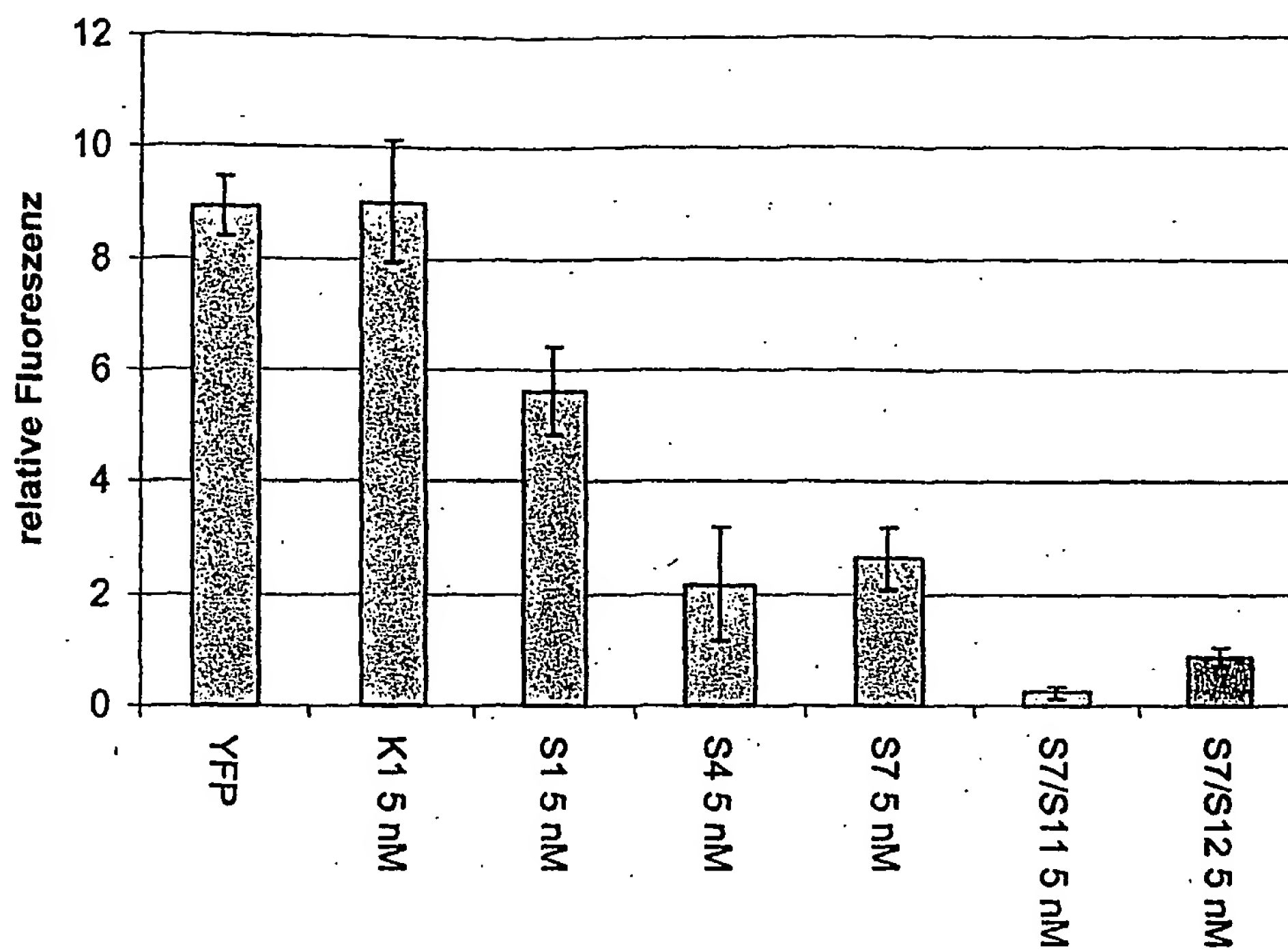


Fig. 5

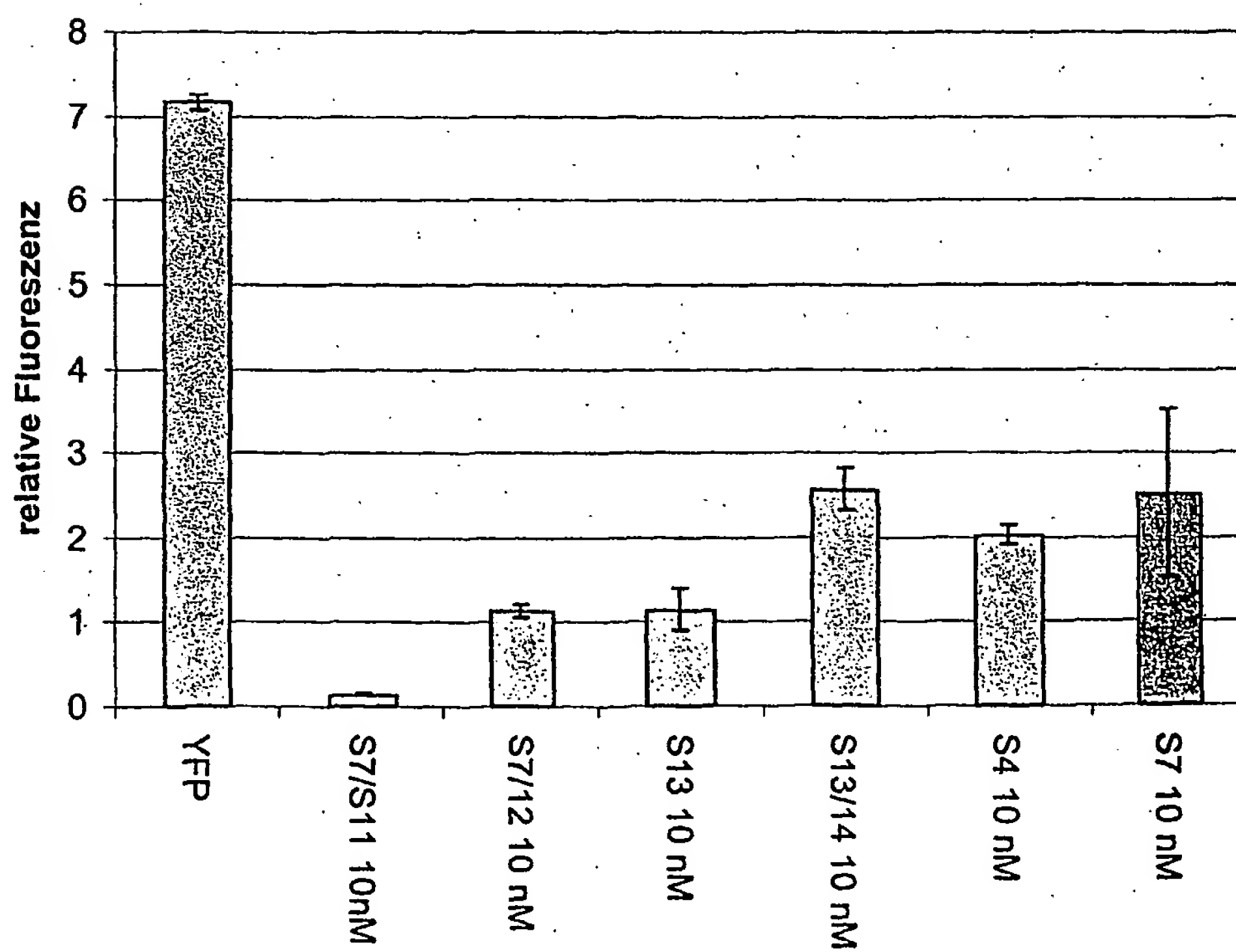


Fig. 6

4/20

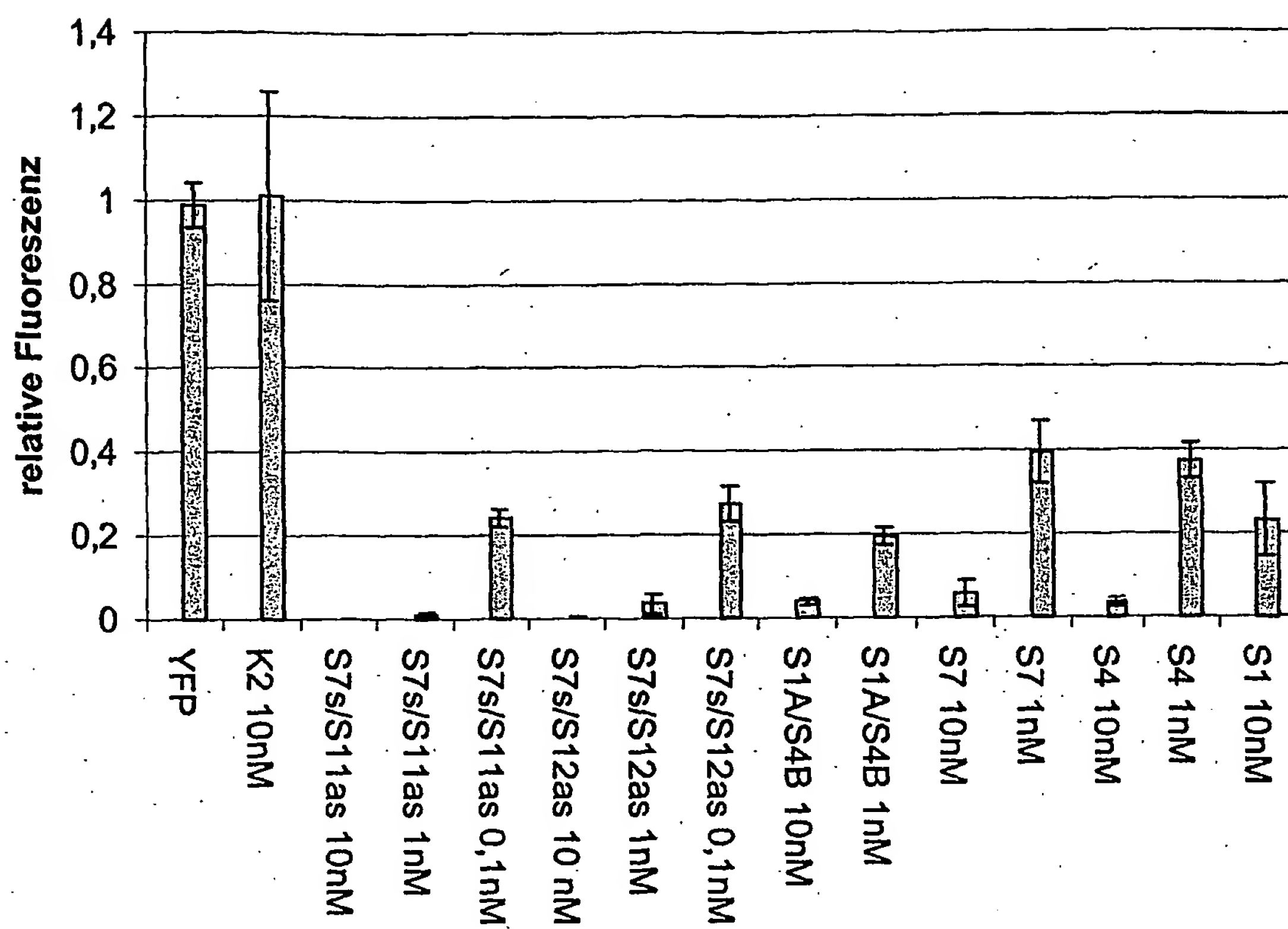


Fig. 7

5/20

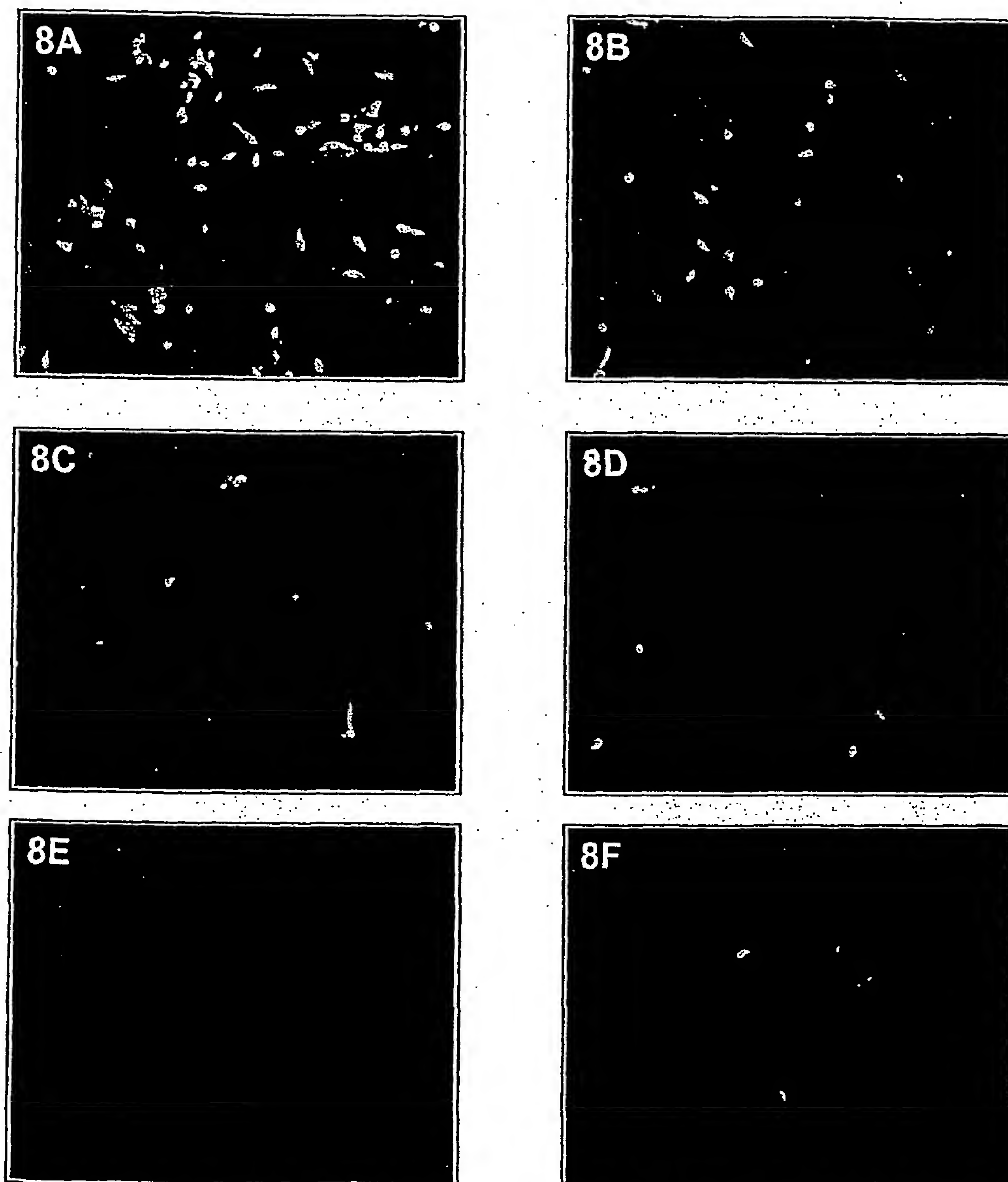


Fig. 8

6/20

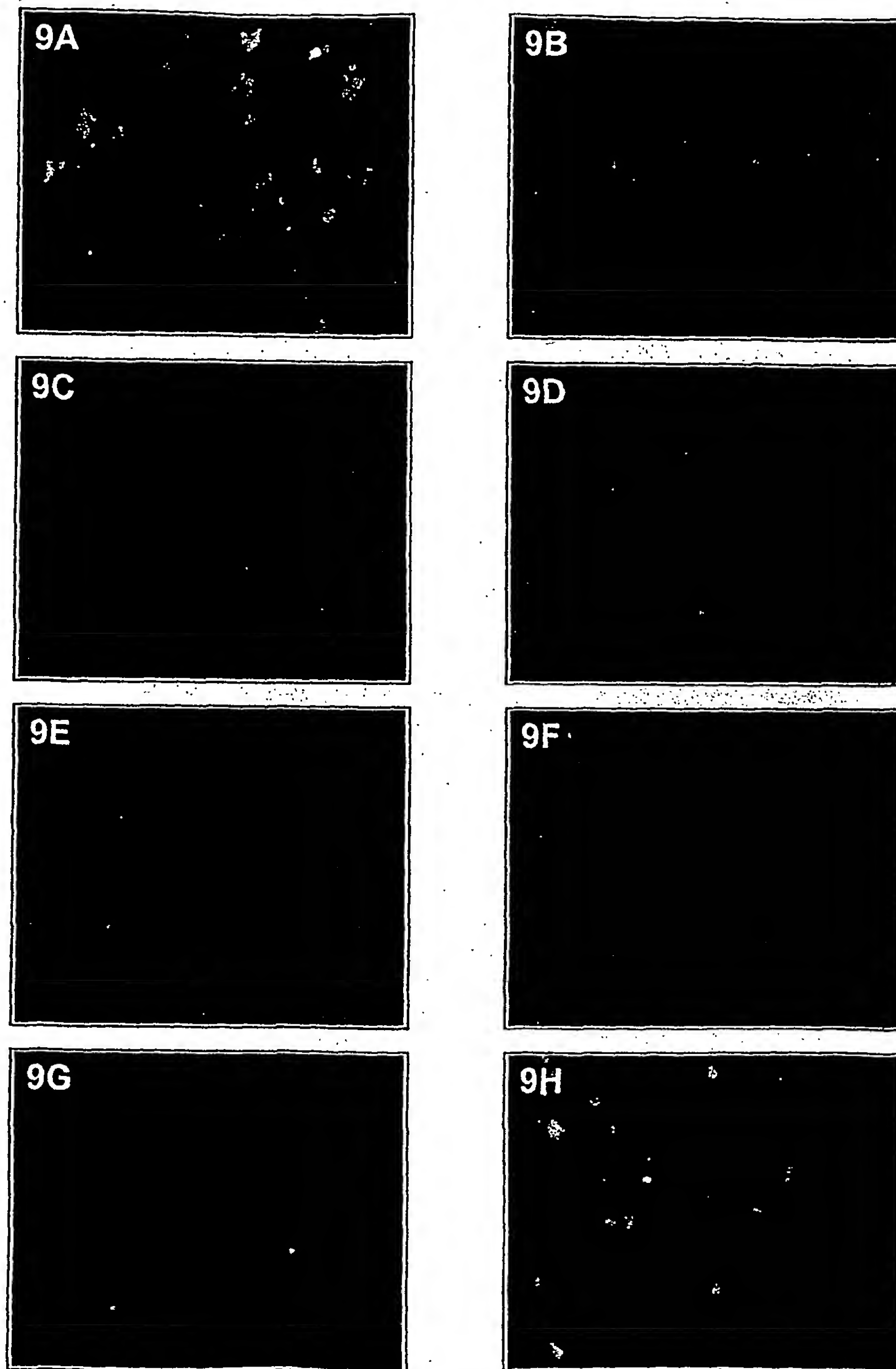


Fig. 9

7/20

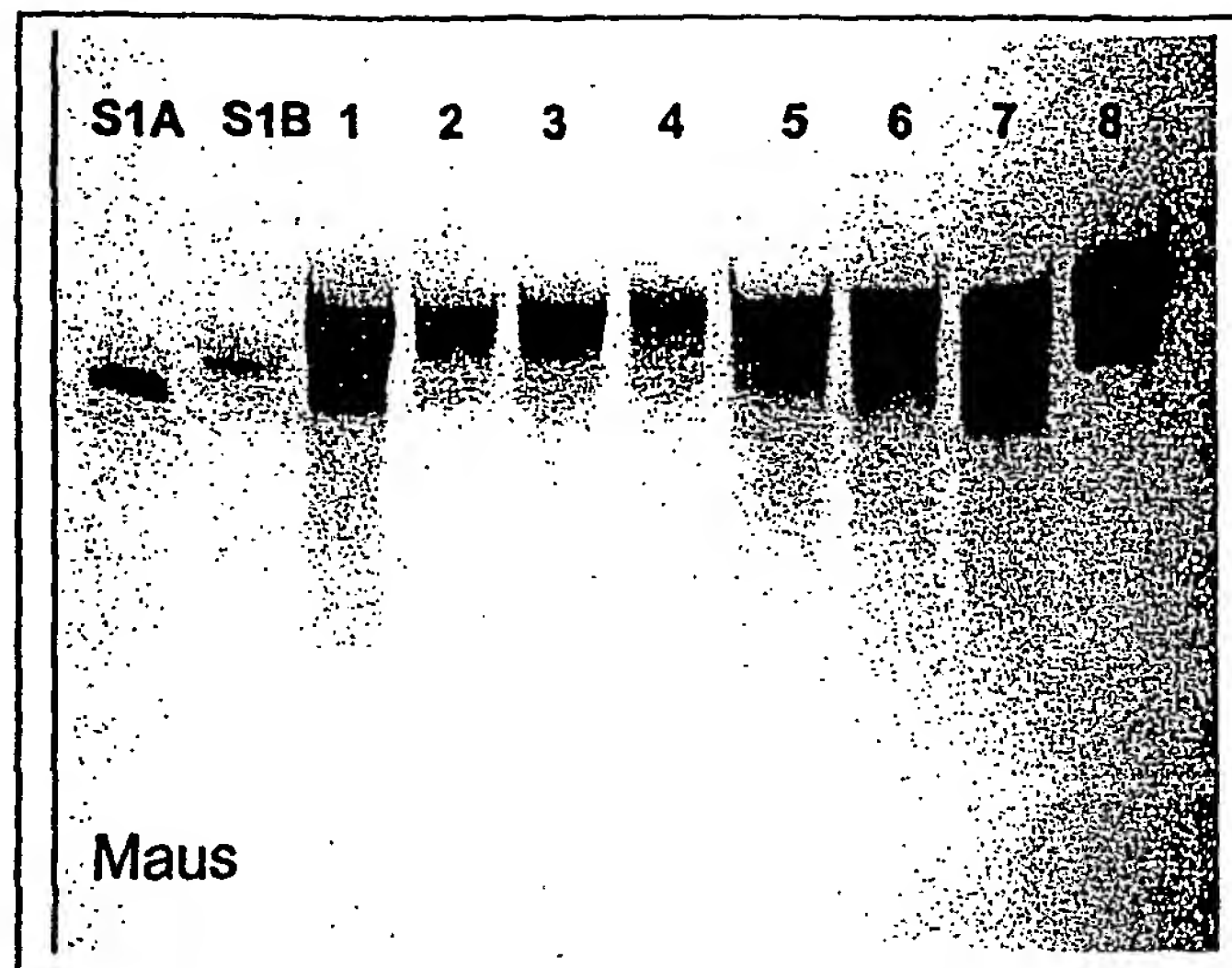


Fig. 10

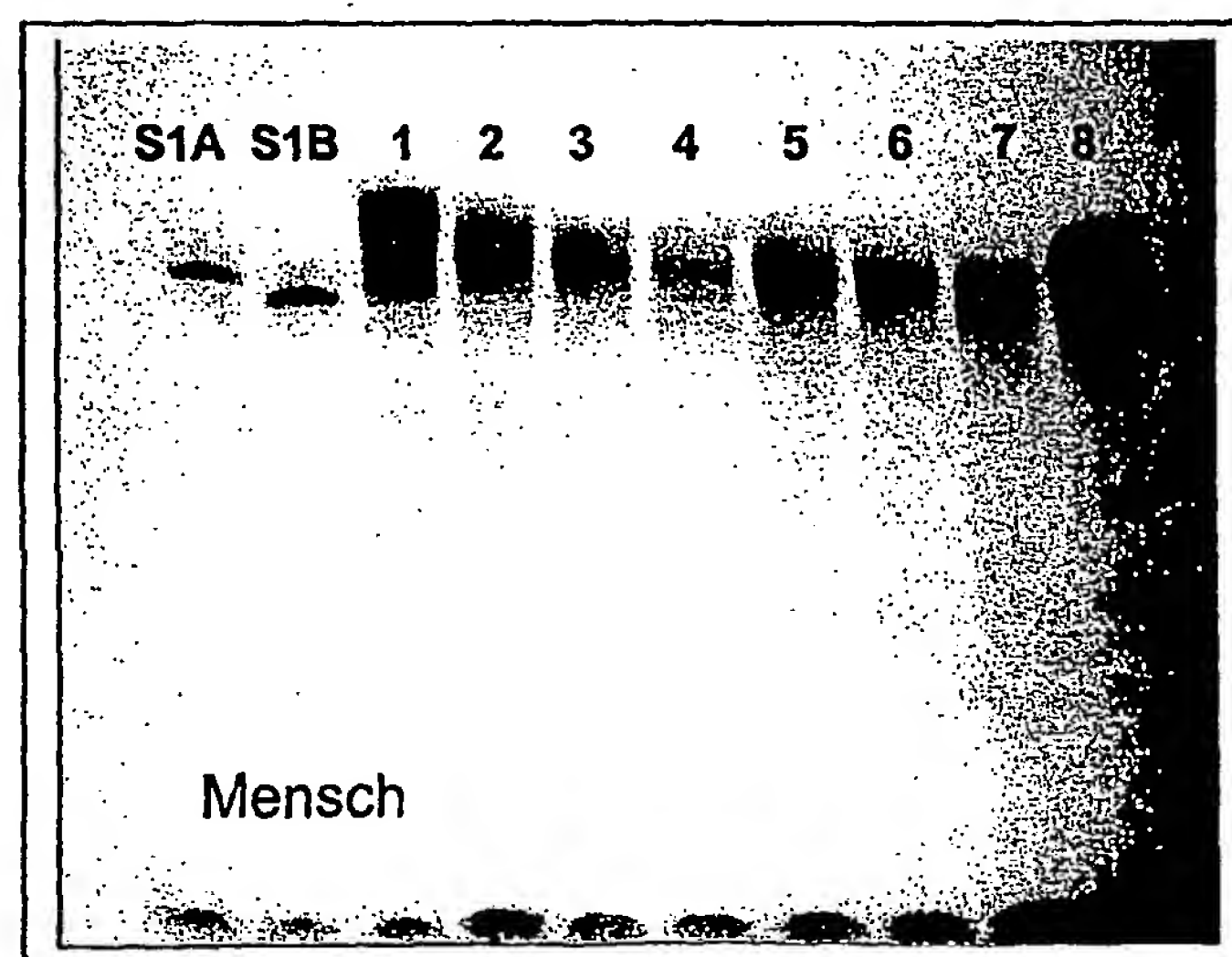


Fig. 11

8/20

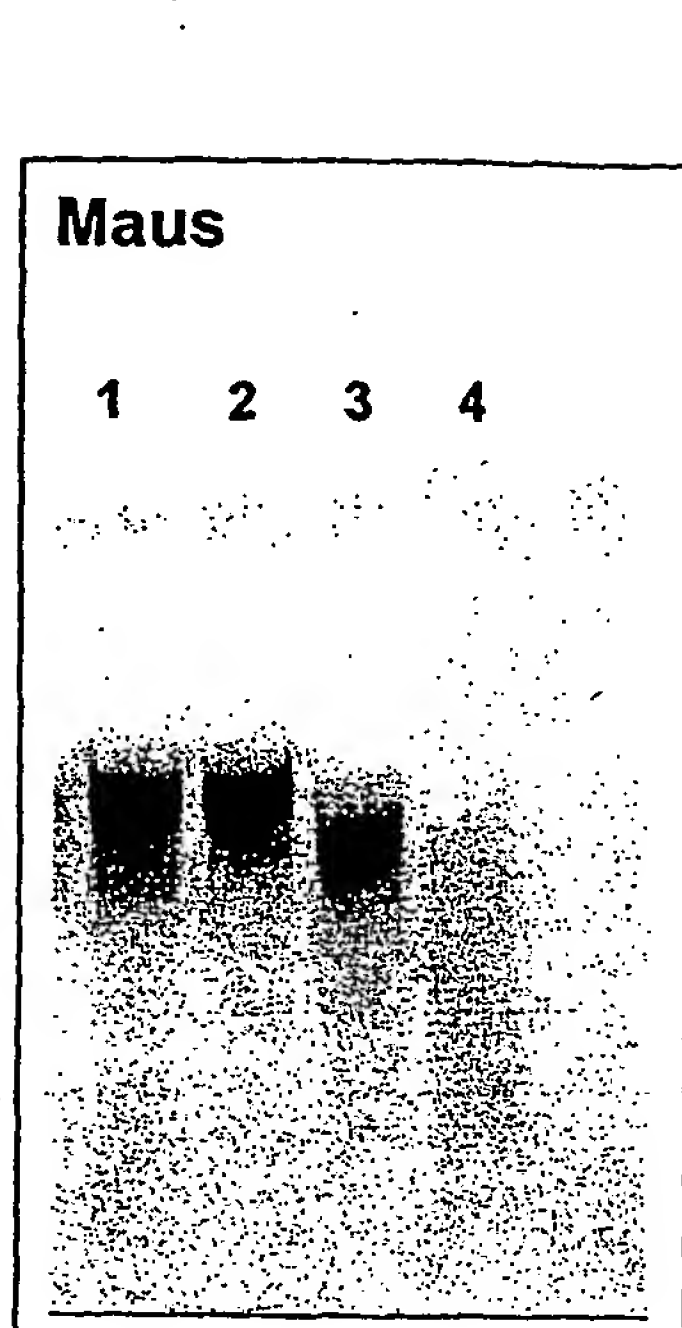


Fig. 12

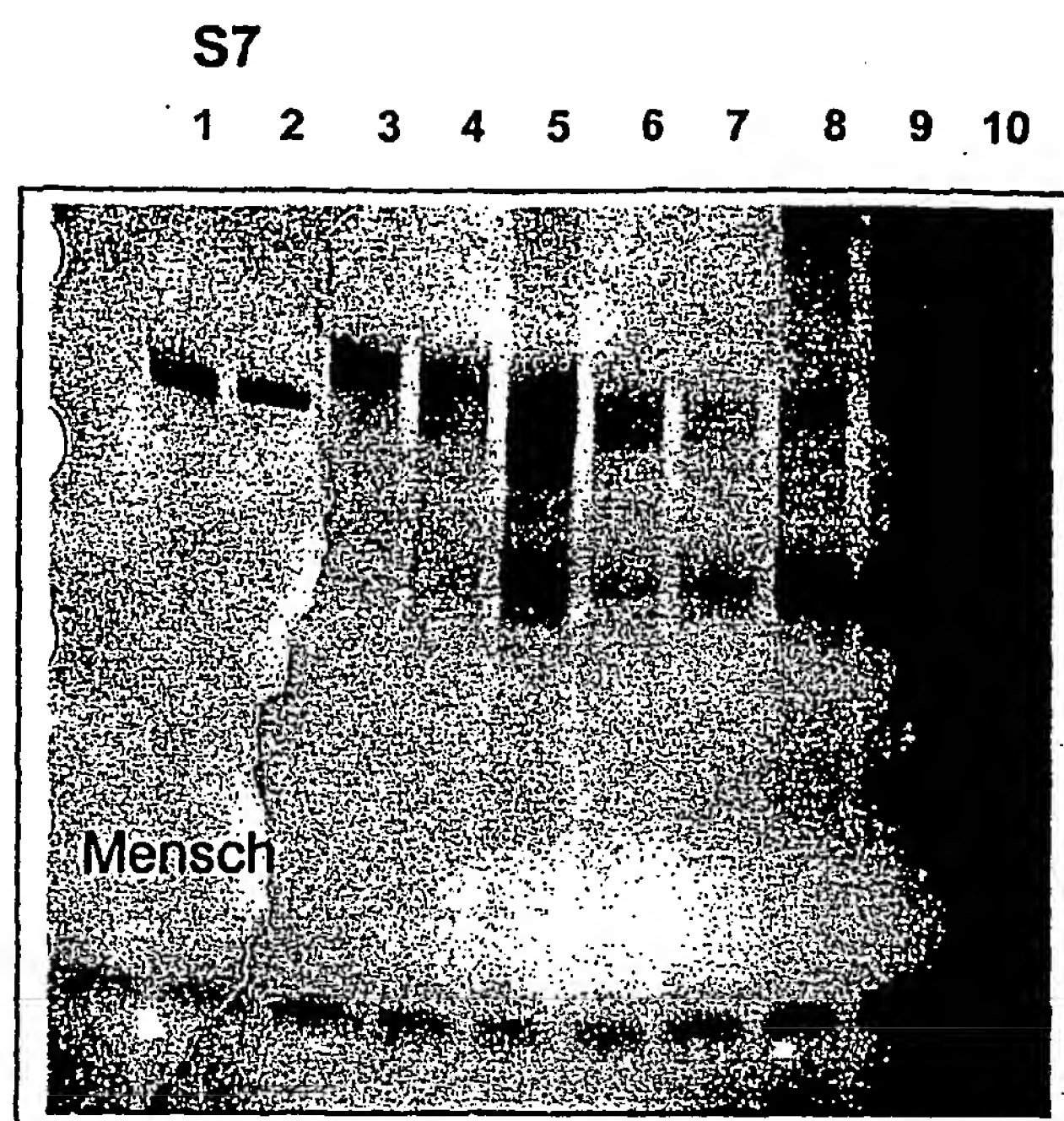


Fig. 13

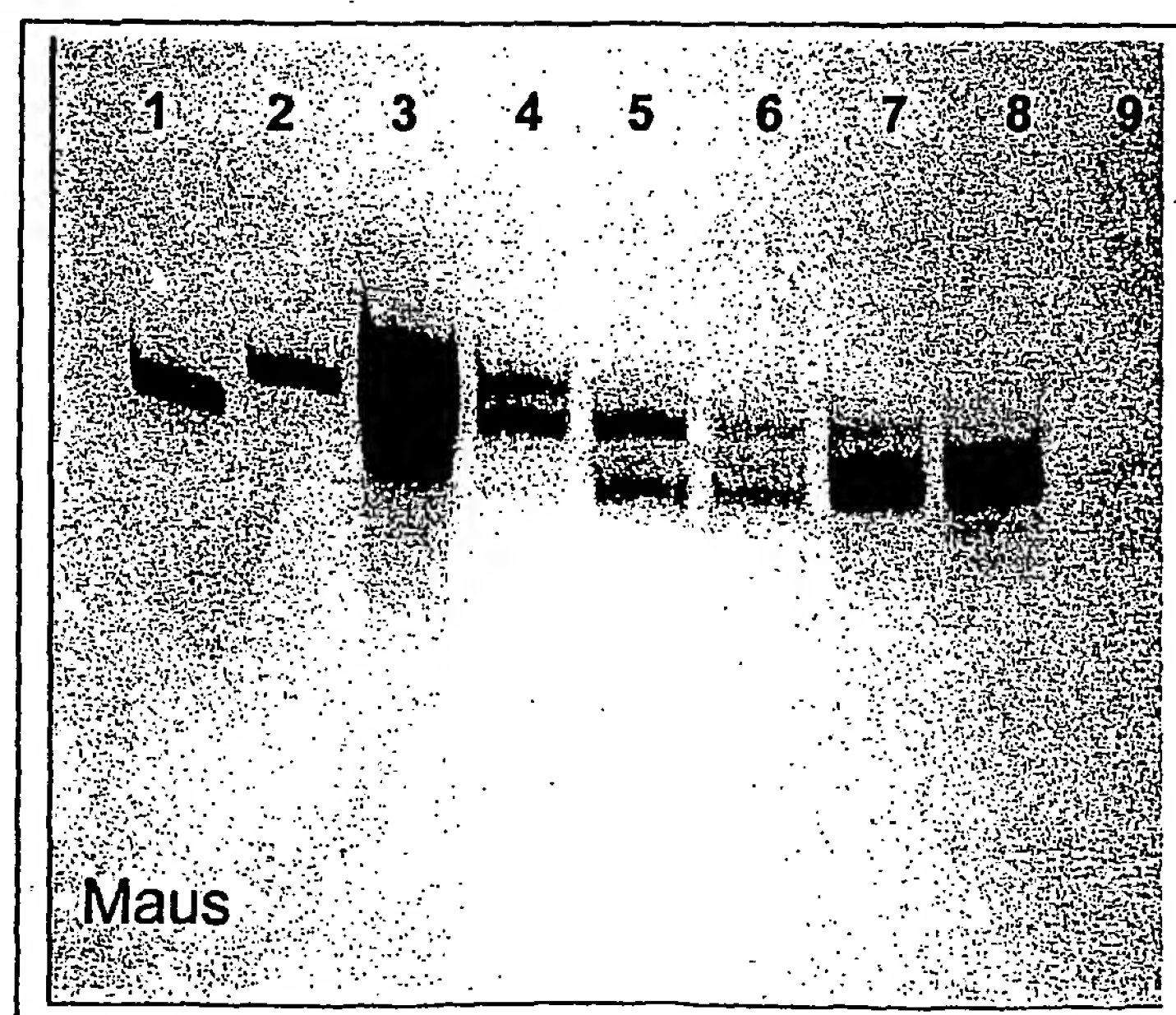


Fig. 14

9/20

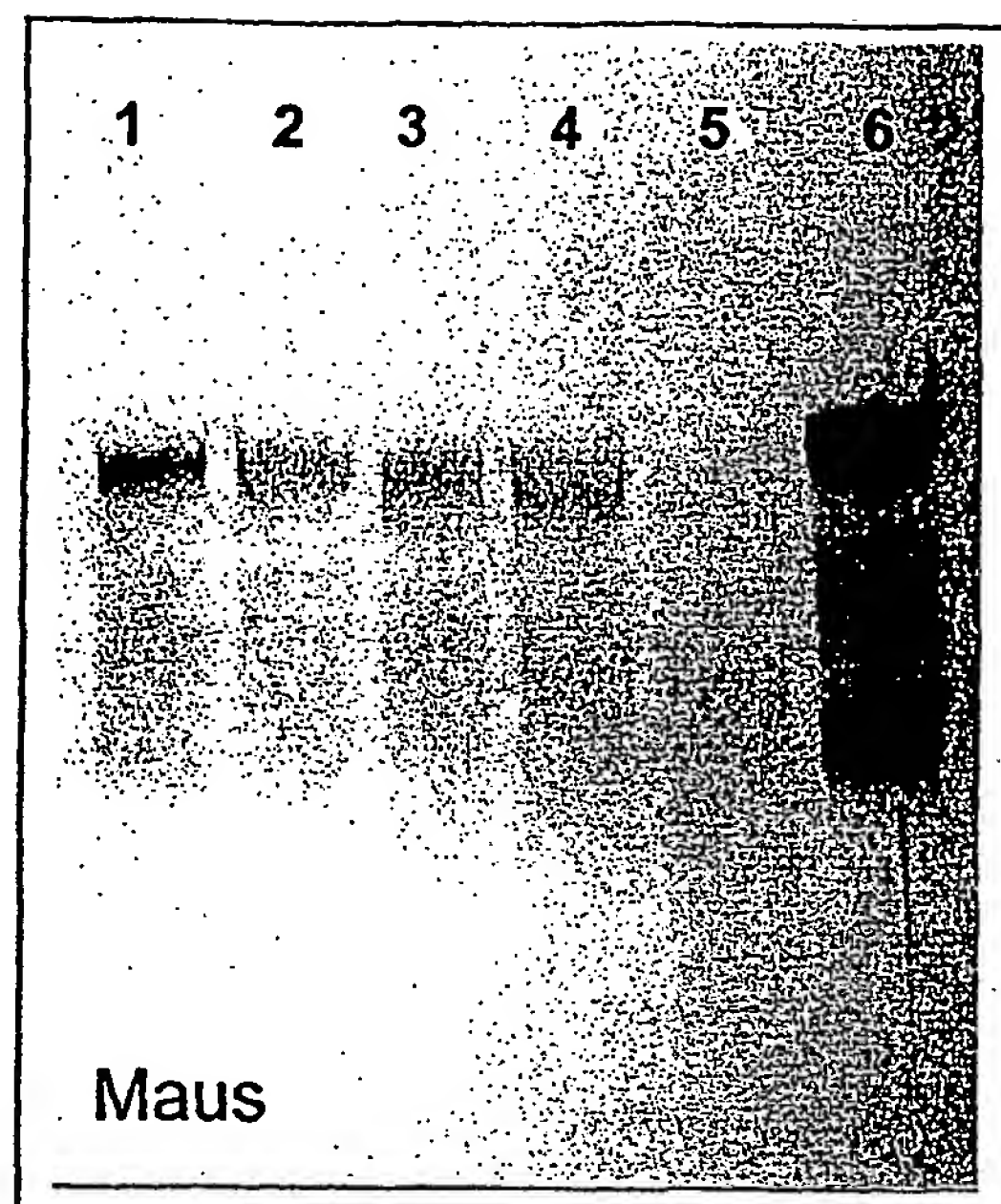


Fig. 15

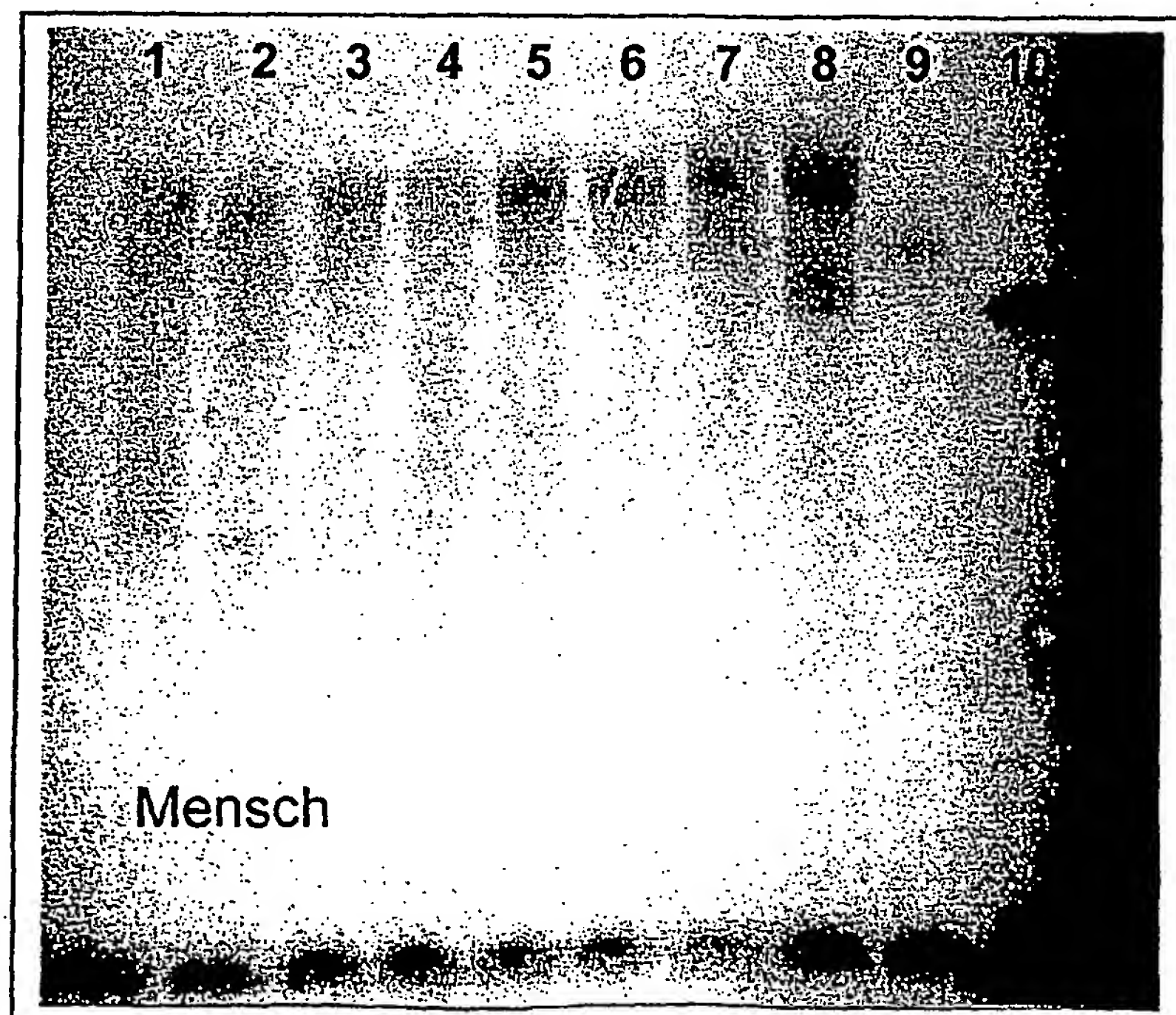


Fig. 16

10/20

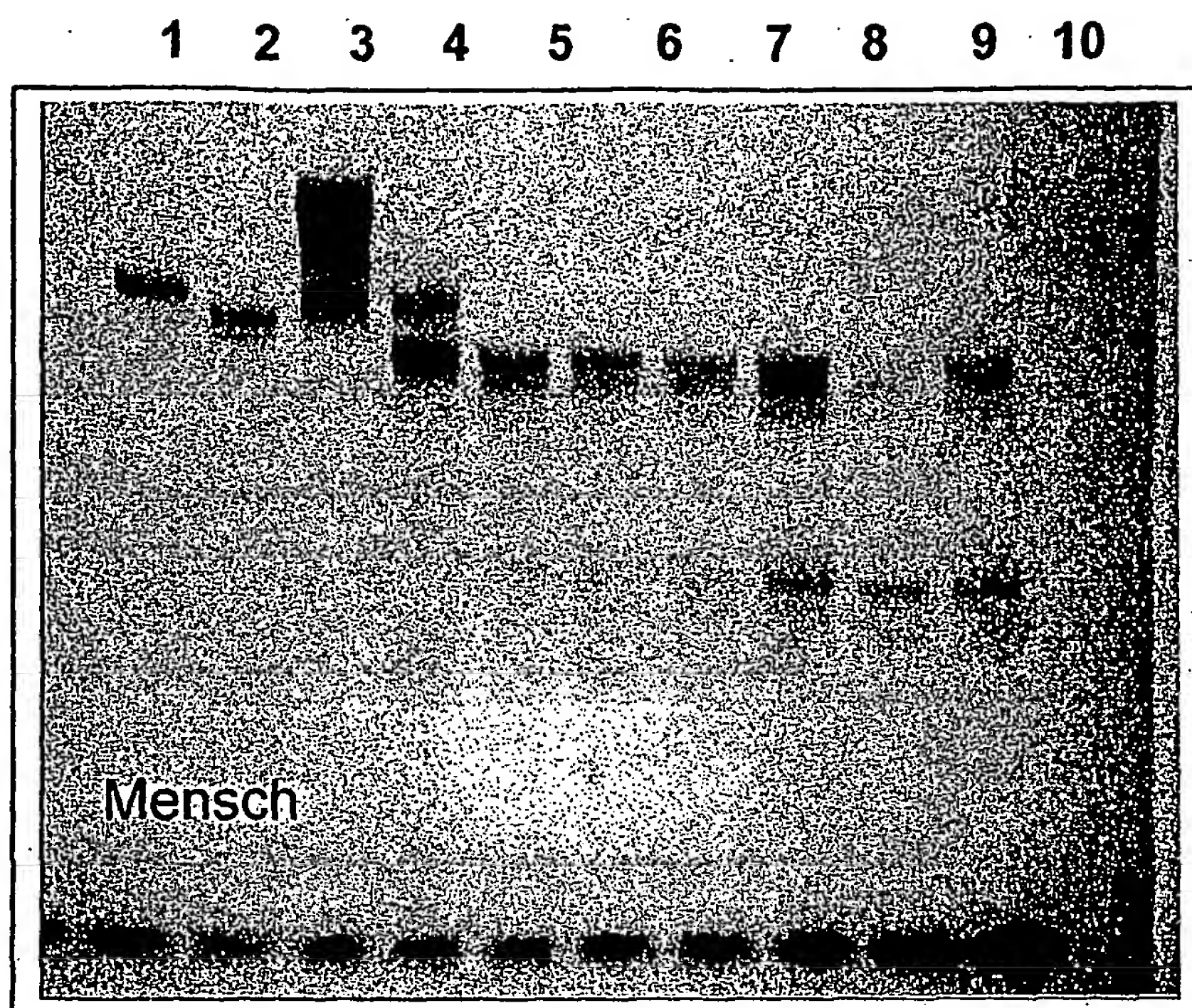


Fig. 17

11/20

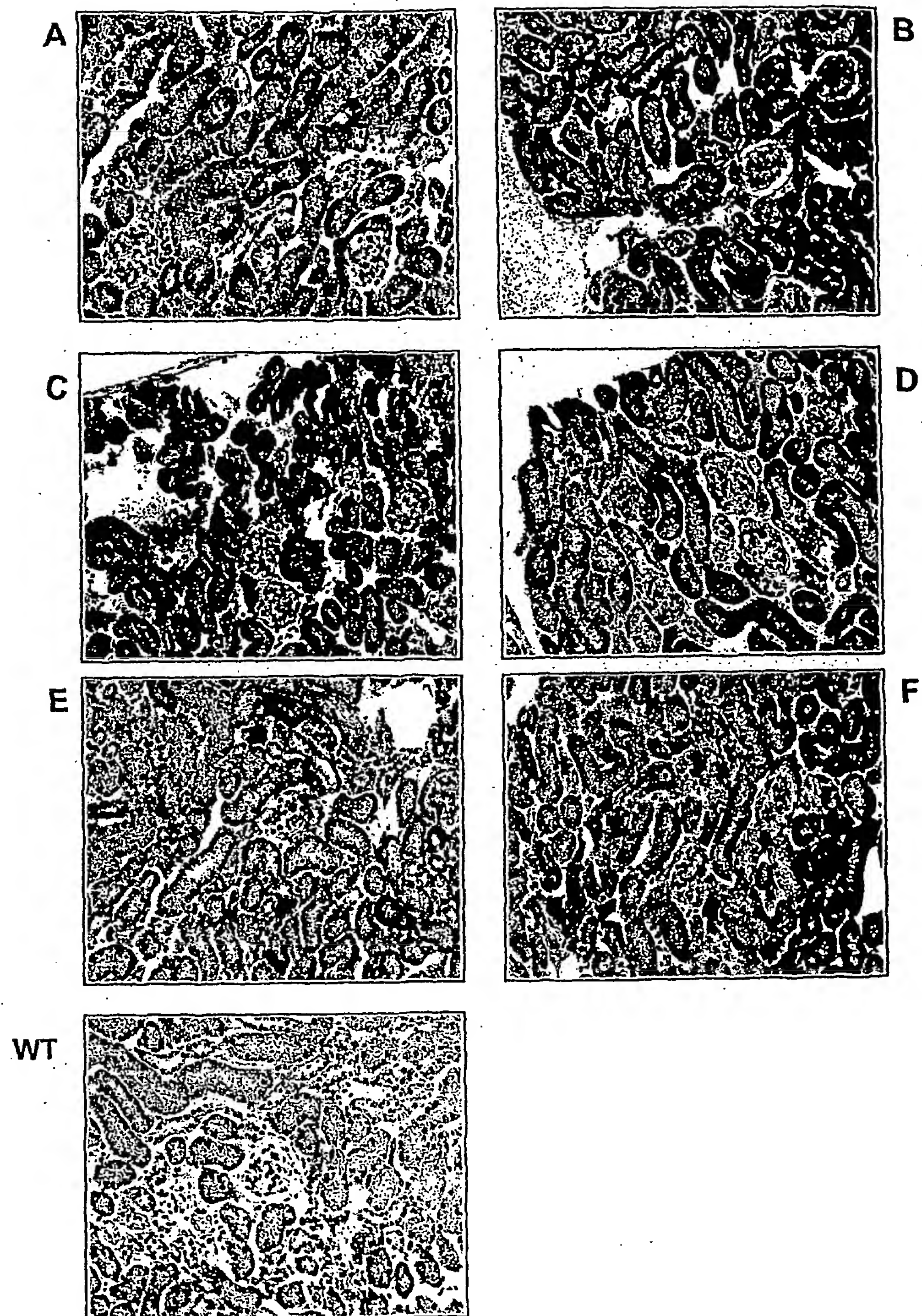


Fig. 18

12/20

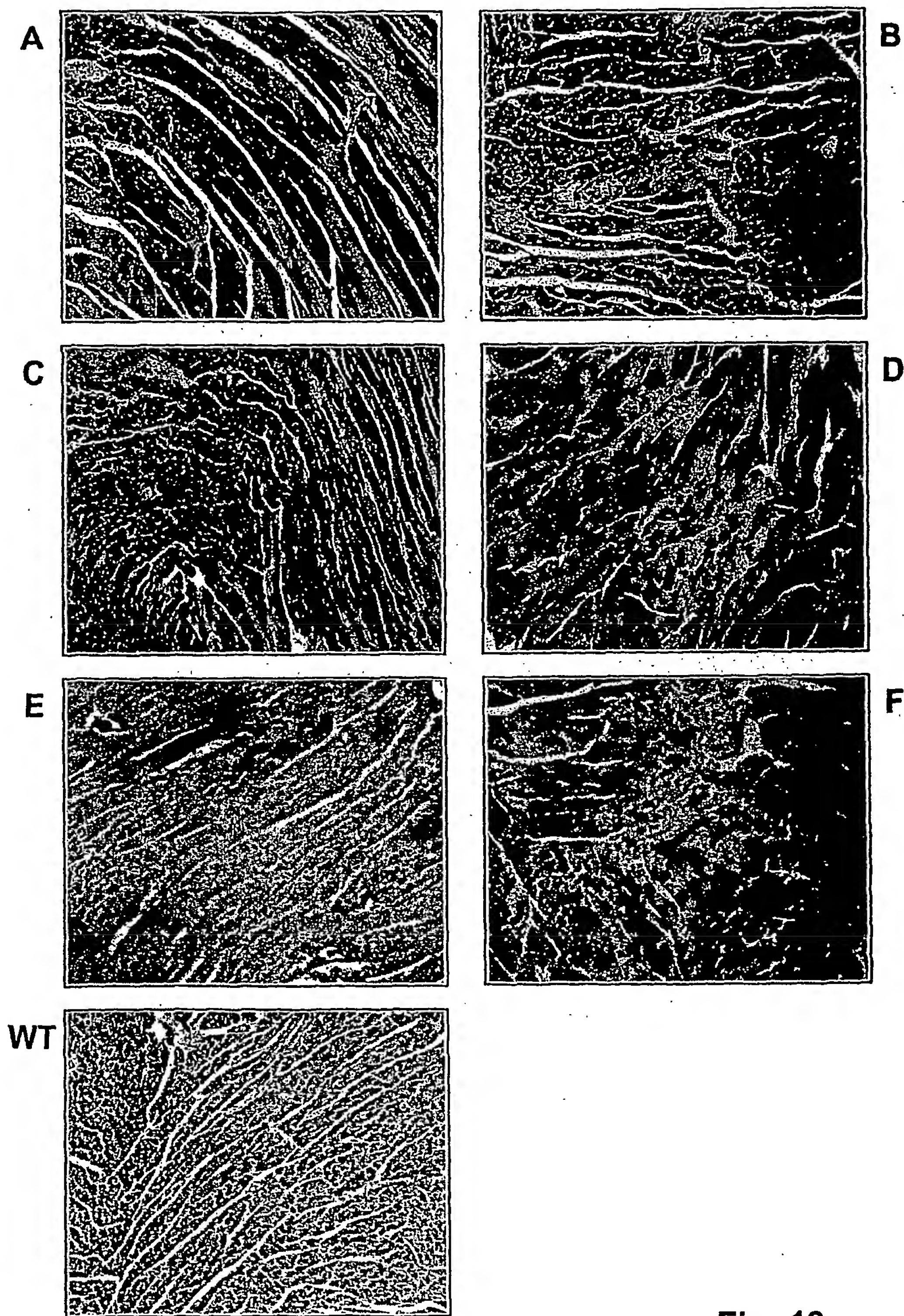


Fig. 19

13/20

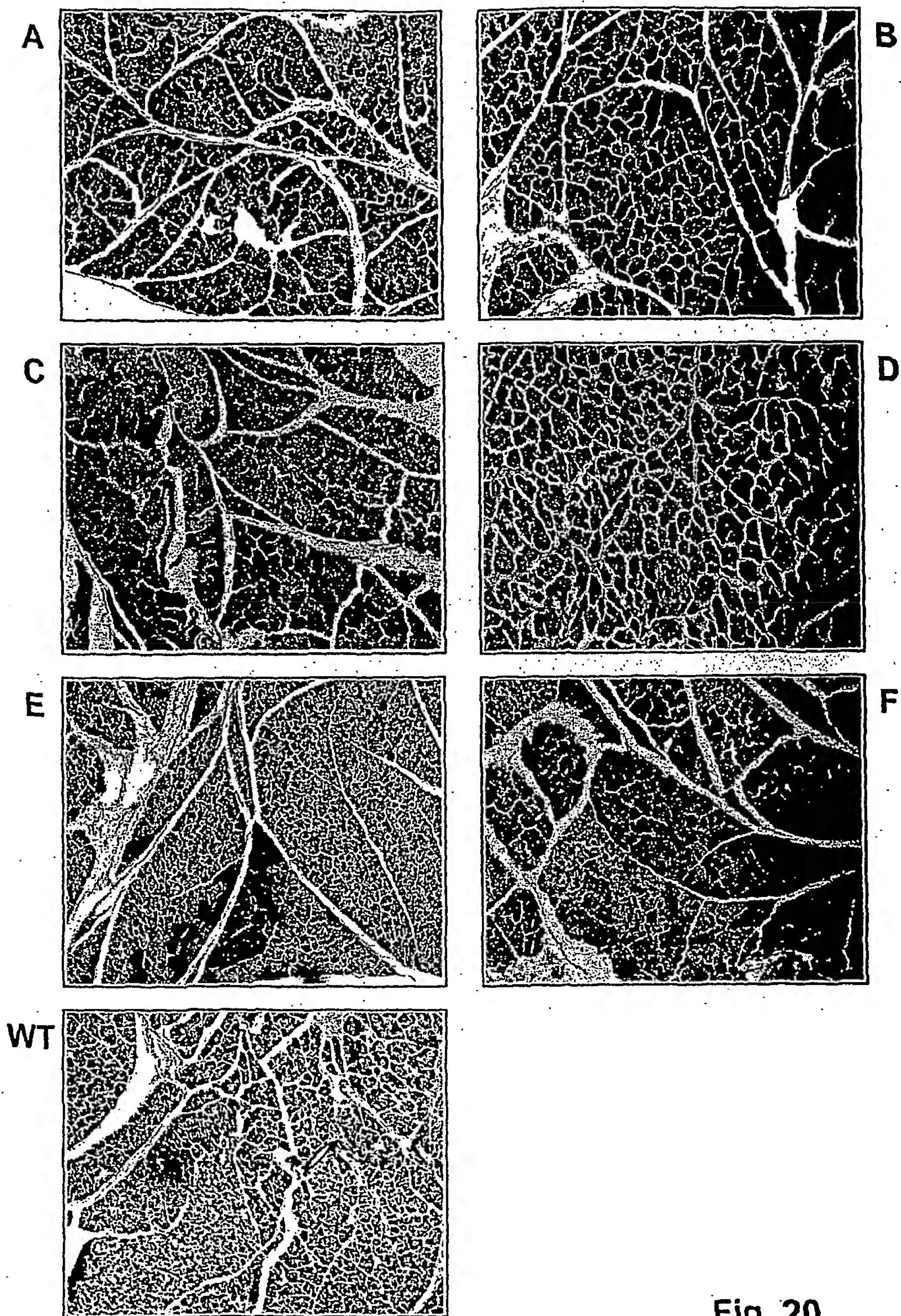


Fig. 20

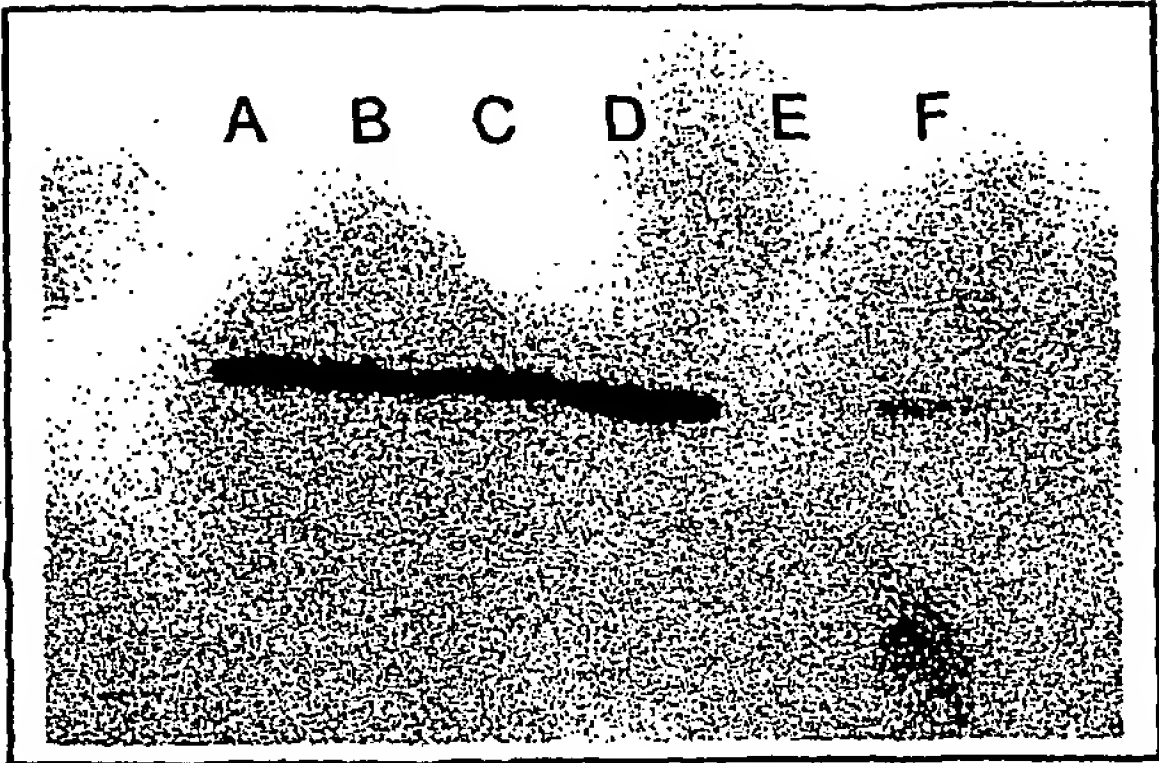


Fig. 21

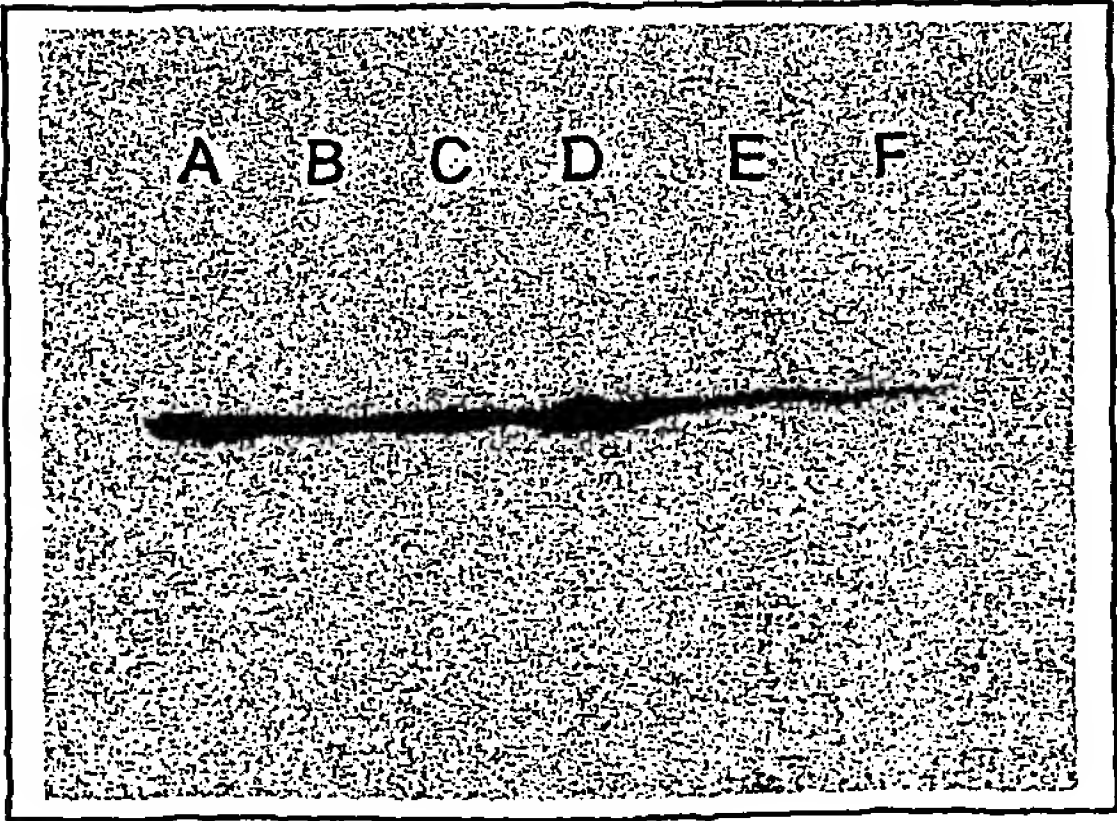


Fig. 22

15/20

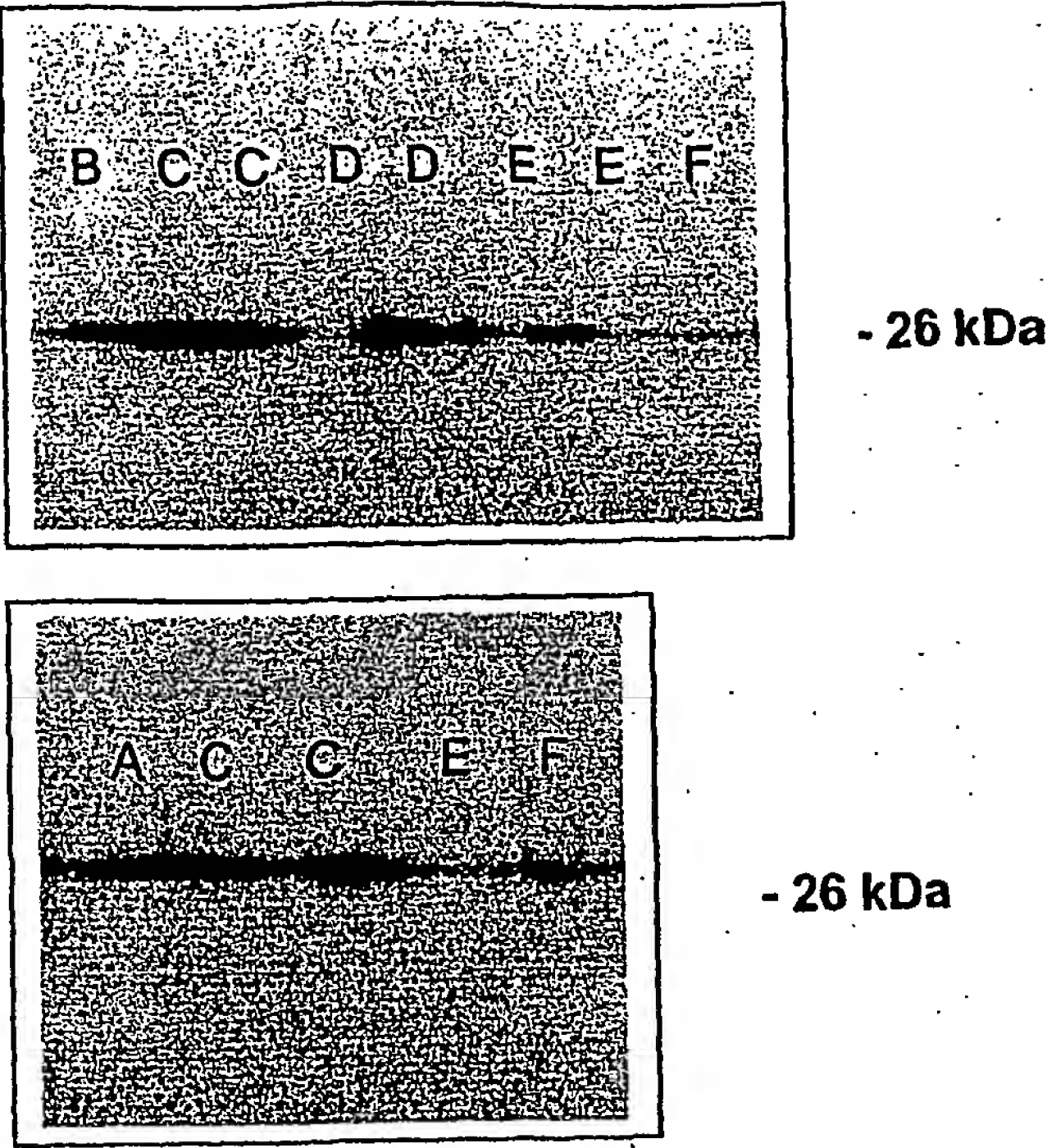


Fig. 23

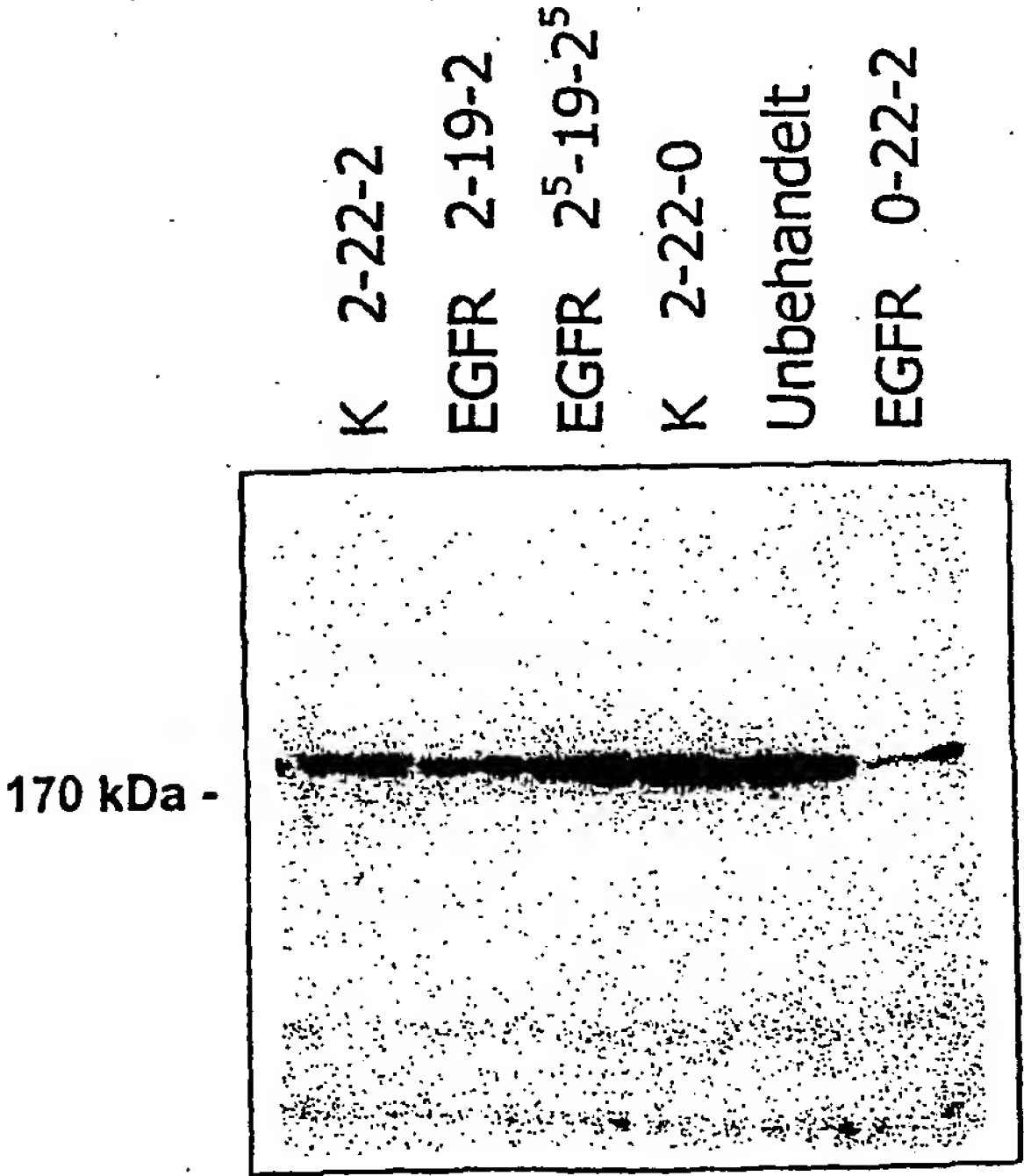


Fig. 24

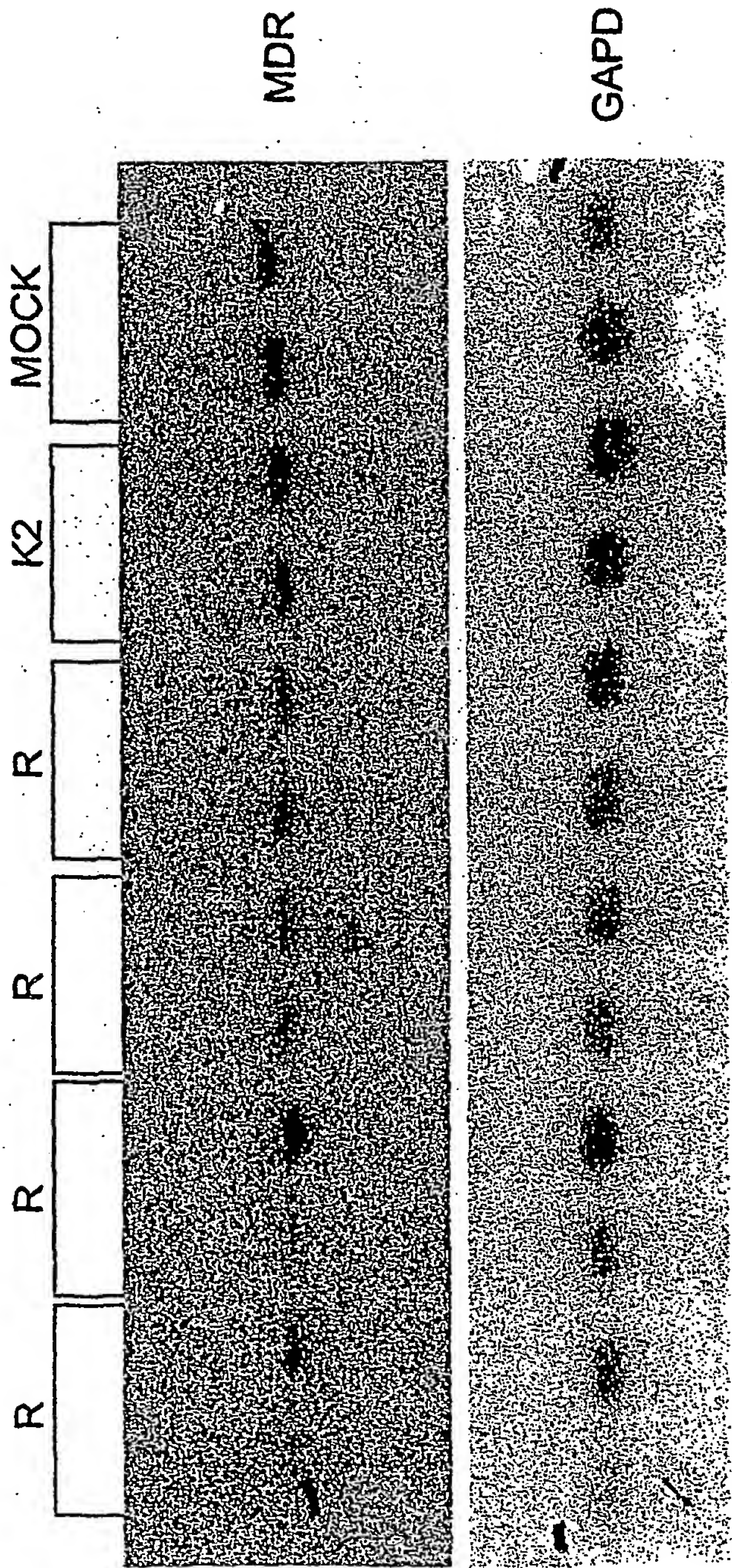


Fig. 25a

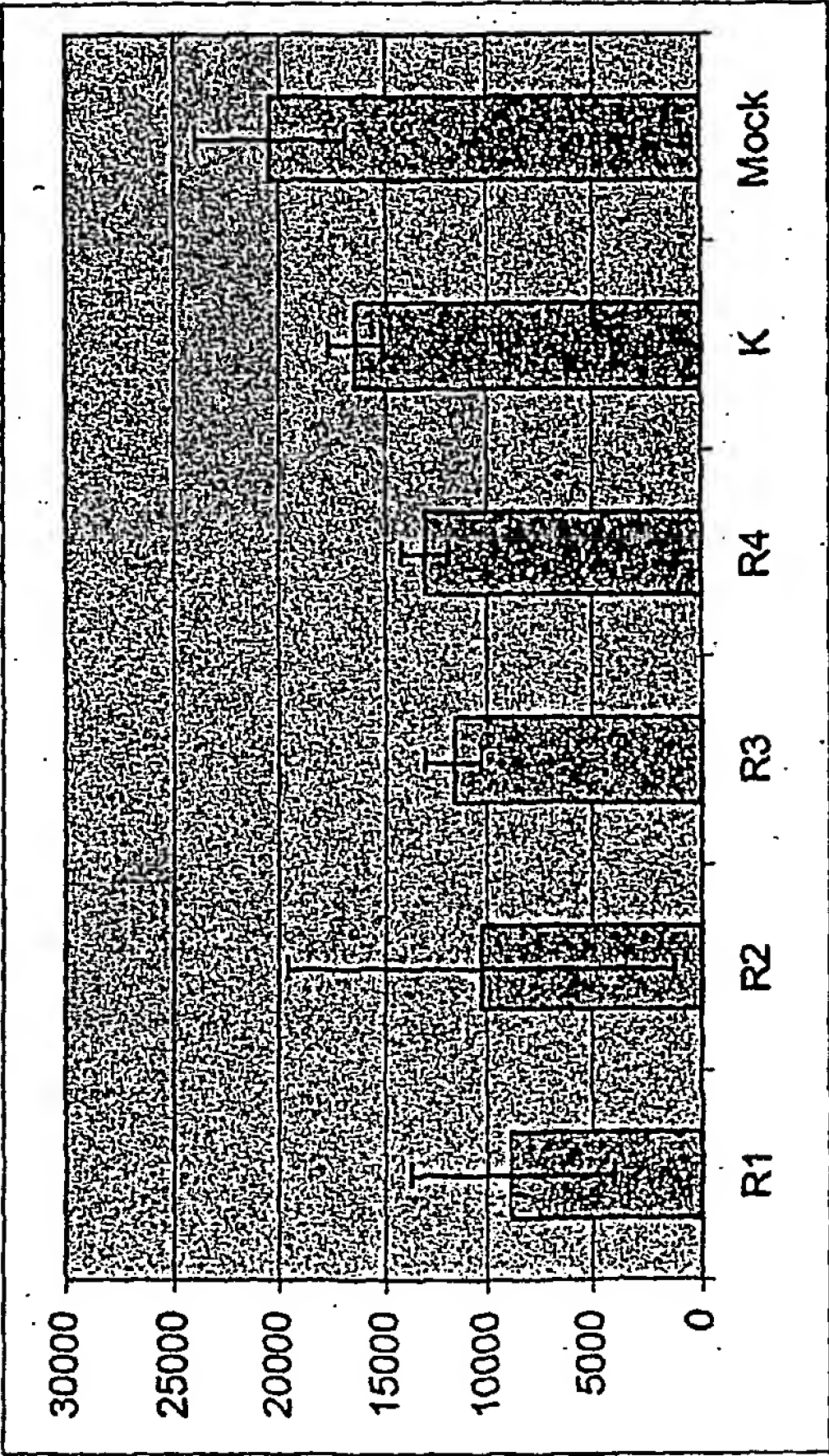


Fig. 25b

18/20

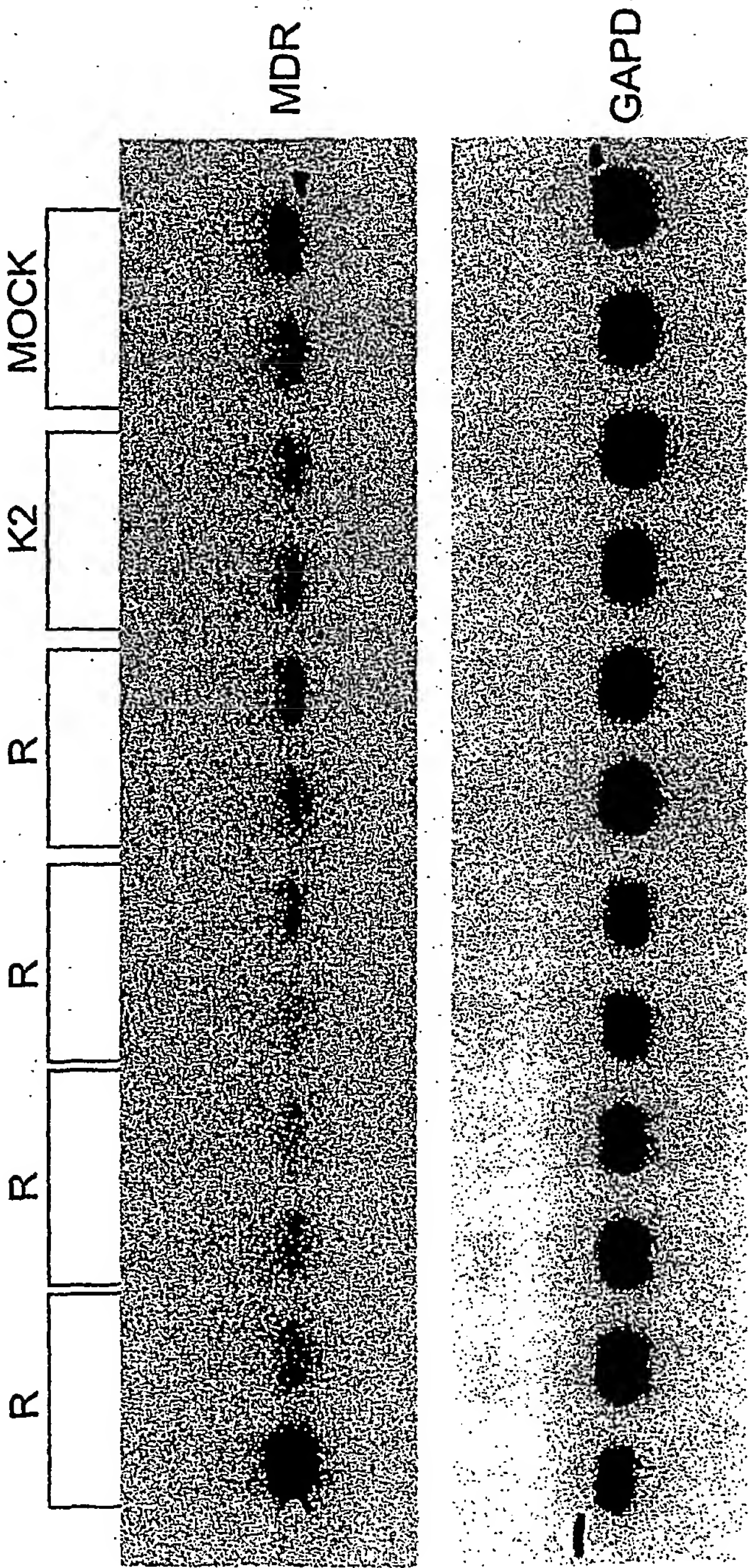


Fig. 26a

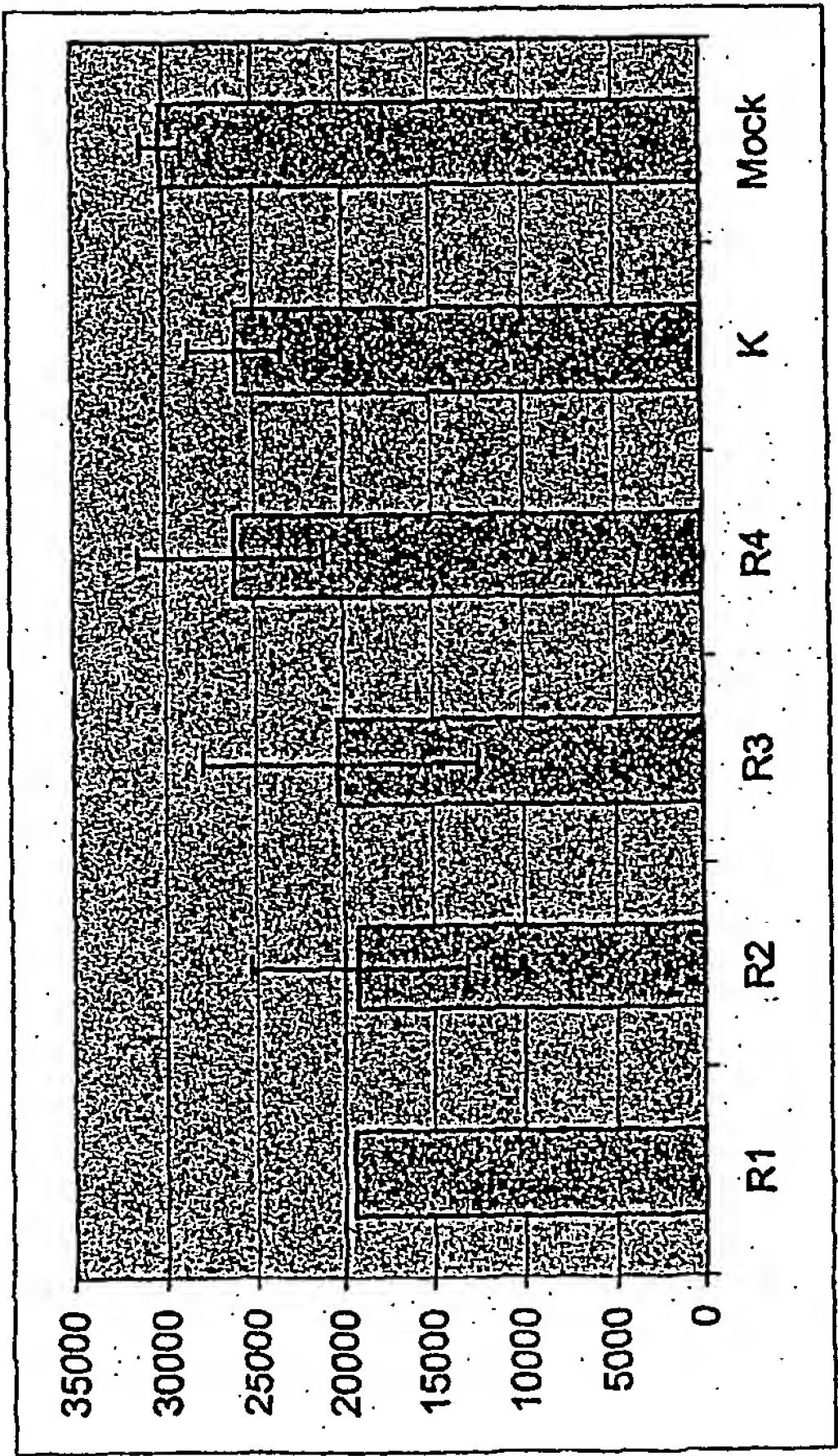


Fig. 26b

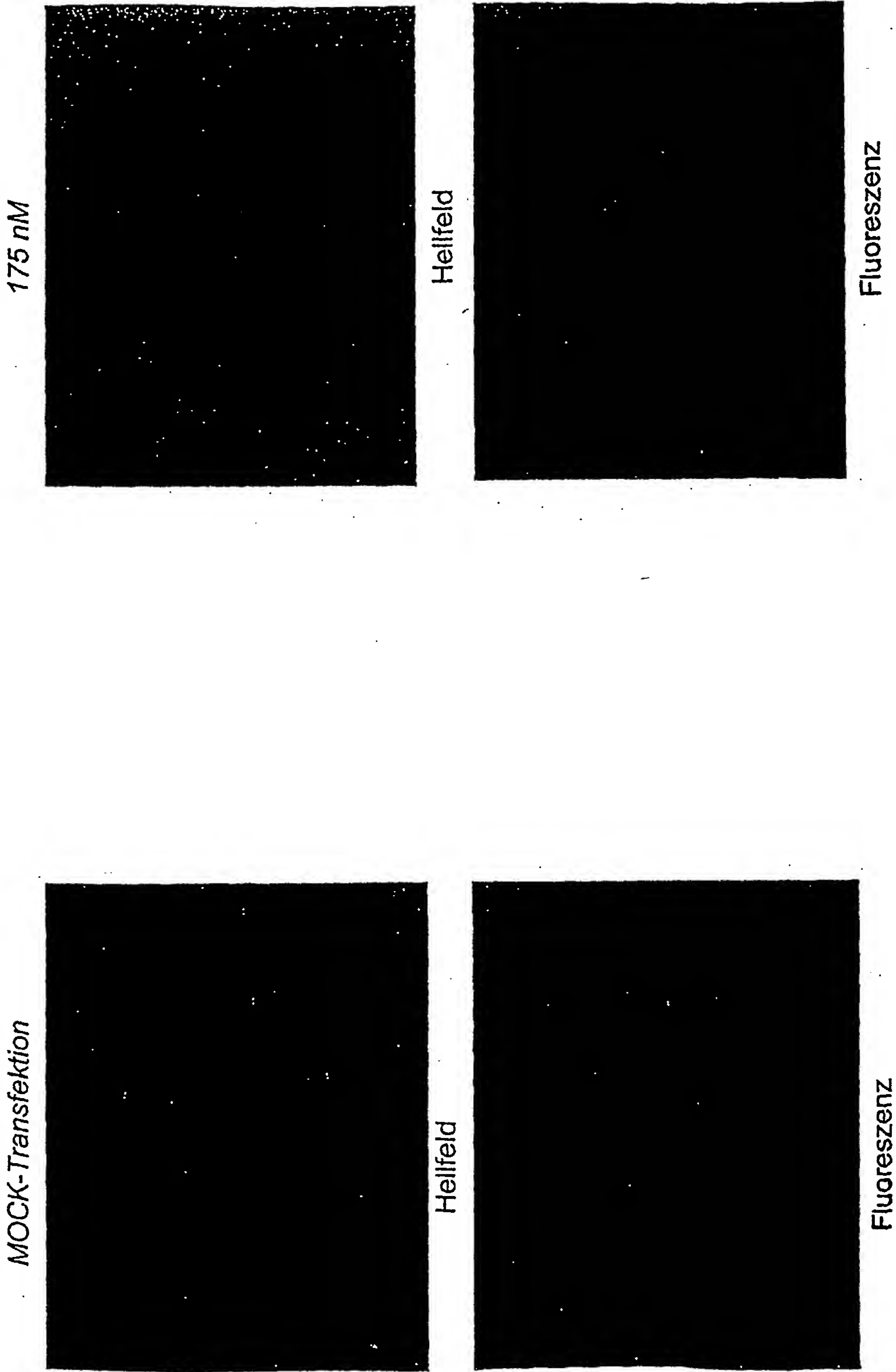


Fig. 27

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>

<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30 <400> 1

	atggagcggc	gctggccct	ggggctaggg	ctgggtgctgc	tgctctgcgc	cccgtgccc	60
	ccgggggcgc	gcgccaagga	agttactctg	atggacacaa	gcaaggcaca	gggagagctg	120
	ggctggctgc	tggatcccc	aaaagatggg	tggagtgaac	agcaacagat	actgaatggg	180
	acaccctct	acatgtacca	ggactgcca	atgcaaggac	gcagagacac	tgaccactgg	240
35	cttcgctcca	attggatcta	ccgcggggag	gaggcttccc	gcgtccacgt	ggagctgcag	300
	ttcaccgtgc	gggactgcaa	gagtttccct	gggggagccg	ggcctctggg	ctgcaaggag	360
	accttcaacc	ttctgtacat	ggagagtgc	caggatgtgg	gcattcagct	ccgacggccc	420
	ttgttccaga	aggtaaccac	ggtggctgca	gaccagagct	tcaccattcg	agaccttgcg	480
	tctggctccg	tgaagctgaa	tgtggagcgc	tgctctctgg	gccgcctgac	ccgccgtggc	540
40	ctctacctcg	ctttccacaa	cccggtgccc	tgtgtggccc	tggtgtctgt	ccgggtcttc	600
	taccagcgct	gtcctgagac	cctgaatggc	ttggcccaat	tcccagacac	tctgcctggc	660
	cccgtgggt	tggtggaagt	ggcgggcacc	tgcttgcccc	acgcgcgggc	cagccccagg	720
	ccctcaggtg	caccccgcat	gcactgcagc	cctgatggcg	agtggctggg	gcctgtagga	780
	cggtgccact	gtgagcctgg	ctatgaggaa	ggtggcagtg	gcgaagcatg	tggtgcctgc	840
45	cctagcggct	cctaccggat	ggacatggac	acacccatt	gtctcacgtg	ccccagcag	900
	agcactgctg	agtctgaggg	ggccaccatc	tgtacctgtg	agagcggcca	ttacagagct	960
	cccggggagg	gccccaggt	ggcatgcaca	ggtccccct	cggccccccg	aaacctgagc	1020
	ttctctgcct	cagggactca	gctctccctg	cgttgggaac	ccccagcaga	tacgggggga	1080
	cgccaggatg	tcagatacag	tgtgaggtgt	tcccagtgct	agggcacagc	acaggacggg	1140
50	gggcccctgcc	agccctgtgg	ggtgggcgtg	cacttctcgc	cgggggcccg	ggcgctcacc	1200
	acacctgcag	tgcatgtcaa	tggccttgaa	ccttatgcca	actacacctt	taatgtggaa	1260
	gccccaaaatg	gagtgtcagg	gctgggcagc	tctggccatg	ccagcacctc	agtcagcatc	1320
	agcatggggc	atgcagagtc	actgtcaggc	ctgtctctga	gactgggtgaa	gaaagaaccg	1380
	aggcaactag	agctgacctg	ggcgggggtcc	cggccccgaa	gccctggggc	gaacctgacc	1440
55	tatgagctgc	acgtgctgaa	ccaggatgaa	gaacgggtacc	agatggttct	agaacctcagg	1500
	gtcttgctga	cagagctgca	gcctgacacc	acatacatcg	tcagagtccg	aatgctgacc	1560
	ccactgggtc	ctggcccttt	ctcccctgat	catgagtttc	ggaccagccc	accagtgtcc	1620
	aggggcctga	ctggaggaga	gattgtagcc	gtcatctttg	ggctgctgct	tggtgcagcc	1680
	ttgctgcttg	ggattctcgt	tttccgggtcc	aggagagccc	agcggcagag	gcagcagagg	1740
60	cacgtgaccg	cgccaccgat	gtggatcgag	aggacaagct	gtgctgaagc	cttatgtggt	1800
	acctccaggc	atacgaggac	cctgcacagg	gagccttgga	ctttaccggg	aggctggtct	1860
	aattttcctt	cccgggagct	tgatccagcg	tggtgatgg	tggacactgt	cataggagaa	1920

	ggagagtttg	gggaagtgtg	tcgaggggacc	ctcagggtcc	ccagccagga	ctgcaagact	1980
	gtggccatta	agaccttaaa	agacacatcc	ccagggtggcc	agtgggtggaa	cttccttcga	2040
	gaggcaacta	tcattgggcca	gttttagccac	ccgcataatc	tgcattctgga	aggcgtcgtc	2100
	acaaagcgaa	agccgatcat	gatcatcaca	gaatttatgg	agaatgcagc	cctggatgcc	2160
5	ttcctgaggg	agcgggagga	ccagctggtc	cctgggcagc	tagtggccat	gctgcagggc	2220
	atagcatctg	gcatgaacta	cctcagtaat	cacaattatg	tccaccggga	cctggctgcc	2280
	agaaacatct	tgggtgaatca	aaacctgtgc	tgcaagggtg	ctgactttgg	cctgactcgc	2340
	ctcctggatg	actttgatgg	cacatacgaa	acccagggag	gaaagatccc	tatccgttgg	2400
	acagcccctg	aagccattgc	ccatcggatc	ttcaccacag	ccagcgatgt	gtggagcttt	2460
10	gggattgtga	tgtgggaggt	gctgagcttt	ggggacaagc	cttatgggga	gatgagcaat	2520
	caggaggtta	tgaagagcat	tgaggatggg	taccggttgc	ccccctctgt	ggactgccct	2580
	gccccctctgt	atgagctcat	gaagaactgc	tgggcatatg	accgtgcccg	ccggccacac	2640
	ttccagaagc	ttcaggcaca	tctggagcaa	ctgcttgcca	acccccactc	cctgcggacc	2700
	attgccaaact	ttgaccccag	ggtgactctt	cgcttgccca	gcctgagtgg	ctcagatggg	2760
15	atcccgatc	gaaccgtctc	tgagtggctc	gagtcacatac	gcattgaaacg	ctacatcctg	2820
	cacttccact	cggtctgggt	ggacaccatg	gagtgtgtgc	tggagctgac	cgctgaggac	2880
	ctgacgcaga	tgggaatcac	actgccccggg	caccagaagc	gcattctttg	cagtattcag	2940
	ggattcaagg	actga					2955
20	<210> 2						
	<211> 3042						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A2						
	<310> XM002088						
30	<400> 2						
	gaagttgctg	gcaggccggc	gggcgggagc	ggacaccgag	gccggcgtgc	aggcgtgcgg	60
	gtgtgcggga	gccgggctcg	gggggatcgg	accgagagcg	agaagcgcg	catggagctc	120
	caggcagccc	gcgcctgctt	cgccctgctg	tggggctgtg	cgctggccgc	ggccgcggcg	180
	gcgcagggca	aggaagtgg	actgctggac	tttgctgcag	ctggagggga	gctcggctgg	240
35	ctcacacacc	cgtatggcaa	agggtgggac	ctgatgcaga	acatcatgaa	tgacatgccg	300
	atctacatgt	actccgtgtg	caacgtgatg	tctggcgacc	aggacaactg	gctccgcacc	360
	aactgggtgt	accgaggaga	ggctgagcgt	atcttcattg	agctcaagtt	tactgtacgt	420
	gactgcaaca	gcttccctgg	tggcgccagc	tcctgcaagg	agactttcaa	cctctactat	480
	gccgagtcgg	acctggacta	cggcaccaac	ttccagaagc	gcctgttcac	caagattgac	540
40	accattgctg	ccgatgagat	caccgtcagc	agcgacttcg	aggcacgcca	cgtgaagctg	600
	aacgtggagg	agcgtccgt	ggggccgctc	acccgcaaag	gcttctacct	ggccttccag	660
	gatatacgtg	cctgtgtggc	gctgctctcc	gtccgtgtct	actacaagaa	gtgccccgag	720
	ctgctgcagg	gcctggccca	cttccctgag	accatcgccg	gctctgatgc	accttccctg	780
	gccactgtgg	ccggcacctg	tgtggaccat	gccgtgggtg	caccgggggg	tgaagagccc	840
45	cgtatgcact	gtgcagtggg	tggcgagtgg	ctggtgccc	ttgggcagtg	cctgtgccag	900
	gcaggctacg	agaagggtga	ggatgcctgc	caggcctgct	cgctggatt	ttttaagttt	960
	gaggcatctg	agagcccctg	cttggagtgc	cctgagcaca	cgctgccatc	ccctgagggg	1020
	gccacctcct	gcgagtgtga	ggaaggcttc	ttccgggcac	ctcaggaccc	agcgtcgatg	1080
	ccttgcaacac	gacccccctc	cgccccacac	tacctcacag	ccgtgggcat	gggtgccaa	1140
50	gtggagctgc	gctggacgcc	ccctcaggac	agcggggggc	gcgaggacat	tgtctacagc	1200
	gtcacctgcg	aacagtgtgt	gcccaggtct	ggggaatgcg	ggccgtgtga	ggccagtgtg	1260
	cgctactcgg	agcctcctca	cggactgacc	cgcaccagtg	tgacagtgag	cgacctggag	1320
	ccccacatga	actacacctt	caccgtggag	gcccgcgaatg	gcgtctcagg	cctggtaacc	1380
	agccgcagct	tccgtactgc	cagtgtcagc	atcaaccaga	cagagcccc	caagggtgag	1440
55	ctggagggcc	gcagcaccac	ctcgcttagc	gtctcctgga	gcaccccc	gccgcagcag	1500
	agccgagtgt	ggaagtacga	ggtcacttac	cgcaagaagg	gagactccaa	cagctacaat	1560
	gtgcgccgca	ccgagggttt	ctccgtgacc	ctggacgacc	tggccccaga	caccacctac	1620
	ctggtccagg	tgcaggcact	gacgcaggag	ggccaggggg	ccggcagcaa	ggtgcacgaa	1680
	ttccagacgc	tgtccccgga	gggatctggc	aacttgccgg	tgattggcgg	cgtggctgtc	1740
60	ggtgtggtcc	tgcttctggt	gctggcagga	gttggtctct	ttatccaccg	caggaggaag	1800
	aaccagcgtg	cccgccagtc	cccggaggac	gtttacttct	ccaagtcaga	acaactgaag	1860
	cccctgaaga	catagctgga	ccccacaca	tatgaggacc	ccaaccaggc	tgtgttgaag	1920

5 ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980
 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgccgggtg 2040
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gagtggactt cctcggcgag 2100
 gccggcatca tgggcccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160
 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagtcc 2220
 cttcgggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcatc 2280
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgcccgc 2340
 aacatcctcg tcaacagcaa cctgggtctgc aaggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400
 ctggaggacg accccgagggc cacctacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460
 10 accgccccgg aggccatttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520
 ggcattgtca tgtgggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580
 cacgaggtga tgaaagccat caatgatggc ttccggctcc ccacacccat ggactgcccc 2640
 tccgccatct accagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccg ccgcccccaag 2700
 ttcgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcatctcgt cccctgactc cctcaagacc 2760
 15 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctcccca gcacgagcgg ctccggagggg 2820
 gtgcccttcc gcacgggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880
 cacttcatgg cggccggcta cactgccatc gagaaggtgg tgcagatgac caacgacgac 2940
 atcaagagga ttgggggtgcg gctgcccggc caccagaagc gcatcgccca cagcctgctg 3000
 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042
 20

<210> 3
 <211> 2953
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin A3
 <310> NM005233
 30

<400> 3
 atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctcagctgct ctgttctcga cagcttcggg 60
 gaactgattc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120
 gagctgggct ggatctctta tccatcacat ggggtgggaag agatcagtgg tgtggatgaa 180
 35 cattacacac ccatcaggac ttaccaggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaacaat 240
 tggctgagaa caaactgggt ccccaggaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300
 ttcactctac gagactgcaa tagcattcca ttgggttttag gaacttgcaa ggagacattc 360
 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catgggggtg aatttcgaga gcatcagttt 420
 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttcactc aaatggatct tggggaccgt 480
 40 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gtaggtcctg tcaacaagaa gggattttat 540
 ttggcatttc aagatgttgg tgcttgtgtt gccttggtgt ctgtgagagt atacttcaa 600
 aagtgcccat ttacagtga gaatctggct atgtttccag acacgggtacc catggactcc 660
 cagtccctgg tggaggttag aggtcttgt gtcaacaatt ctaaggagga agatcctcca 720
 aggatgtact gcagtacaga aggcgaatgg cttgtaccca ttggcaagtg ttcctgcaat 780
 45 gctggctatg aagaaagagg ttttatgtgc caagcttgtc gaccaggttt ctacaaggca 840
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtgc ccgctcaca gttctactca ggaagatgg 900
 tcaatgaact gcaggtgtga gaataattac ttccgggcag acaaagacc tccatccatg 960
 gcttgtaccc gacctccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaatatata cgagacctca 1020
 gttatcctgg actggagttg gcccctggac acaggaggcc ggaaagatgt taccttcaac 1080
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtgtg agccatgcag cccaaatgtc 1140
 cgcttcctcc ctcgacagtt tggactcacc aacaccacgg tgacagtgc agaccttctg 1200
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggtgtcaga gctgagctcc 1260
 ccaccaagac agtttgctgc ggtcagcatc acaactaatc aggtgtctcc atcacctgtc 1320
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgtcctg gcaagaacct 1380
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gaggtcaa atactgaaaa gcaggaacaa 1440
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaaga ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500
 cctgacacta tatacgtatt ccaaaccga gcccgaaacag ccgctggata tgggacgaac 1560
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtcca gactctttct ccatctctgg tgaaagtagc 1620
 caagtgggtc tgatcgccat ttcagcggca gtagcaatta ttctcctcac tgttgtcatc 1680
 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaaga 1740
 cttcattttg gcaatgggca tttaaaactt ccaggtctca ggacttatgt tgaccacat 1800
 acatatgaag accctaccca agctgttcat gagtttgcca aggaattgga tgccaccaac 1860

5 atatccattg ataaagttgt tggagcaggt gaatttggag aggtgtgcag tggtcgctta 1920
 aaacttcctt caaaaaaaga gatttcagtg gccattaaaa ccctgaaagt tggctacaca 1980
 gaaaagcaga ggagagactt cctgggagaa gcaagcatta tgggacagtt tgaccacccc 2040
 aatatcattc gactggaagg agttgttacc aaaagtaagc cagttatgat tgtcacagaa 2100
 tacatggaga atgggttcctt ggatagtttc ctacgtaaac acgatgcccc gtttactgtc 2160
 attcagctag tggggatgct tcgagggata gcatctggca tgaagtacct gtcagacatg 2220
 ggctatgttc accgagacct cgctgctcgg aacatcttga tcaacagtaa cttgggtgtgt 2280
 aaggtttctg atttcggact ttcgctgttc ctggaggatg acccagaagc tgcttataca 2340
 acaagaggag ggaagatccc aatcagggtg acatcaccag aagctatagc ctaccgcaag 2400
 10 ttcacgtcag ccagcgatgt atggagttaa gggattgttc tctgggagggt gatgtcttat 2460
 ggagagagac catactggga gatgtccaat caggatgtaa ttaaagctgt agatgagggc 2520
 tatcgactgc cccccccat ggactgcccc gctgccttgt atcagctgat gctggactgc 2580
 tggcagaaag acaggaacaa cagacccaag tttgagcaga ttgttagtat tctggacaag 2640
 cttatccgga atcccggcag cctgaagatc atcaccagtg cagccgcaag gccatcaaac 2700
 15 cttcttcttg accaaagcaa tgtggatata tctaccttcc gcacaacagg tgactggctt 2760
 aatgggtgtc ggacagcaca ctgcaaggaa atcttcacgg gcgtggagta cagttcttgt 2820
 gacacaatag ccaagatttc cacagatgac atgaaaaagg ttggtgtcac cgtgggttggg 2880
 ccacagaaga agatcatcag tagcattaaa gctctagaaa cgcaatcaaa gaatggcccc 2940
 gttcccgtgt aaa 2953
 20

<210> 4
 <211> 2784
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin A4
 <310> XM002578
 30

<400> 4
 atggatgaaa aaaatacacc aatccgaacc taccaagtgt gcaatgtgat ggaaccacgc 60
 cagaataact ggctacgaac tgattggatc acccgagaag gggtcagag ggtgtatatatt 120
 gagattaaat tcaccttgag ggactgcaat agtcttccgg gcgtcatggg gacttgcaag 180
 35 gagacgttta acctgtacta ctatgaatca gacaacgaca aagagcgttt catcagagag 240
 aaccagtttg tcaaaattga caccattgct gctgatgaga gcttcacca agtggacatt 300
 ggtagacagaa tcatgaagct gaacaccgag atccgggatg tagggccatt aagcaaaaag 360
 gggtttttacc tggcttttca ggatgtgggg gcctgcatcg ccctgggtatc agtccgtgtg 420
 ttctataaaa agtgtccact cacagtccgc aatctggccc agtttcttga caccatcaca 480
 40 ggggctgata cgtcttccct ggtggaagtt cgaggctcct gtgtcaacaa ctcagaagag 540
 aaagatgtgc caaaaatgta ctgtggggca gatggtgaat ggctggtacc cattggcaac 600
 tgcctatgca acgctgggca tgaggagcgg agcggagaat gccaagcttg caaaattgga 660
 tattacaagg ctctctccac ggatgccacc tgtgccaaag gccaccccca cagctactct 720
 gtctgggaag gagccacctc gtgcacctgt gaccgaggct ttttcagagc tgacaacgat 780
 45 gctgcctcta tgcctgcac ccgtccacca tctgctcccc tgaacttgat ttcaaagtgc 840
 aacgagacat ctgtgaactt ggaatggagt agccctcaga atacaggtgg ccgccaggac 900
 atcttctata atgtggtatg caagaaatgt ggagctggtg accccagcaa gtgccgaccc 960
 tgtggaagtg ggggtccacta cccccacag cagaatggct tgaagaccac caaagtctcc 1020
 atcactgacc tcctagctca taccaattac acctttgaaa tctgggctgt gaatggagtg 1080
 50 tccaaatata accctaacc agaccaatca gtttctgtca ctgtgaccac caaccaagca 1140
 gcaccatcat ccattgcttt ggtccaggct aaagaagtca caagatacag tgtggcactg 1200
 gcttggctgg aaccagatcg gcccaatggg gtaatcctgg aatatgaagt caagtattat 1260
 gagaaggatc agaatgagcg aagctatcgt atagtccgga cagctgccag gaacacagat 1320
 atcaaaggcc tgaaccctct cacttcttat gttttccacg tgcgagccag gacagcagct 1380
 55 ggctatggag acttcagtga gcccttggag gttacaacca acacagtgcc ttcccggatc 1440
 attggagatg gggctaactc cacagtcctt ctggtctctg tctcgggcag tgtggtgctg 1500
 gtggttaattc tcattgcagc ttttgtcatc agccggagac ggagtaaata cagtaaagcc 1560
 aaacaagaag cggatgaaga gaaacatttg aatcaagggt taagaacata tgtggacccc 1620
 tttacgtacg aagatcccaa ccaagcagtg cgagagtttg ccaaagaaat tgacgcaccc 1680
 60 tgcattaaga ttgaaaaagt tataggagtt ggtgaatttg gtgaggtatg cagtgggcgt 1740
 ctcaaagtgc ctggcaagag agagatctgt gtggctatca agactctgaa agctgggttat 1800
 acagacaaac agaggagaga cttcctgagt gaggccagca tcatgggaca gtttgaccat 1860

	ccgaacatca	ttcacttggga	aggcgtgggc	actaaatgta	aaccagtaat	gatcataaca	1920
	gagtacatgg	agaatggctc	cttggatgca	ttcctcagga	aaaatgatgg	cagattttaca	1980
	gtcattcagc	tggtgggcat	gcttcgtggc	attgggtctg	ggatgaagta	tttatctgat	2040
	atgagctatg	tgcacgtga	tctggccgca	cgaacatcc	tggtgaacag	caacttgggc	2100
5	tgcaaagtgt	ctgatttttg	catgtcccga	gtgcttgagg	atgatccgga	agcagcttac	2160
	accaccagg	gtggcaagat	tcctatccgg	tggactgcgc	cagaagcaat	tgcctatcgt	2220
	aaattcacat	cagcaagtga	tgtatggagc	tatggaatcg	ttatgtggga	agtgatgtcg	2280
	tacggggaga	ggccctattg	ggatatgtcc	aatcaagatg	tgattaaagc	cattgaggaa	2340
	ggctatcgg	tacccctcc	aatggactgc	cccattgcgc	tccaccagct	gatgctagac	2400
10	tgctggcaga	aggagaggag	cgacaggcct	aaatttgggc	agattgtcaa	catgttggac	2460
	aaactcatcc	gcaaccccaa	cagcttgaag	aggacaggga	cggagagctc	cagacctaac	2520
	actgccttgt	tggatccaag	ctcccctgaa	ttctctgctg	tggtatcagt	gggcgattgg	2580
	ctccaggcca	ttaaaatgga	ccggtataag	gataacttca	cagctgctgg	ttataaccaca	2640
	ctagaggctg	tggtgcacgt	gaaccaggag	gacctggcaa	gaattgggtat	cacagccatc	2700
15	acgcaccaga	ataagatttt	gagcagtgtc	caggcaatgc	gaacccaaat	gcagcagatg	2760
	cacggcagaa	tggttcccgt	ctga				2784
	<210>	5					
20	<211>	2997					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
25	<302>	ephrin A7					
	<310>	XM004485					
	<400>	5					
	atgggtttttc	aaactcggta	cccttcctatgg	attatttttat	gctacatctg	gctgctccgc	60
30	tttgcacaca	caggggaggc	gcaggctgcg	aaggaagtac	tactgctgga	ttctaaagca	120
	caacaaacag	agttggagtg	gatttcctct	ccaccaatg	ggtgggaaga	aattagtgg	180
	ttggatgaga	actatacccc	gatacgaaca	taccagggtg	gccaaagtc	ggagcccaac	240
	caaaacaact	ggctgcggac	taactggatt	tccaaaggca	atgcacaaag	gattttttgta	300
	gaattgaaat	tcaccctgag	ggattgtaac	agtcttctctg	gagtactggg	aacttgcaag	360
35	gaaacattta	atttgtacta	ttatgaaaca	gactatgaca	ctggcaggaa	tataagagaa	420
	aacctctatg	taaaaataga	caccattgct	gcagatgaaa	gttttaccca	aggtgacctt	480
	ggtgaaagaa	agatgaagct	taacactgag	gtgagagaga	ttggaccttt	gtccaaaaag	540
	ggattctatc	ttgcctttca	ggatgtaggg	gcttgcatag	ctttgggtttc	tgtcaaagt	600
	tactacaaga	agtgcctggc	cattattgag	aacttagcta	tctttccaga	tacagtgact	660
40	ggttcagaat	tttcctcttt	agtcgagggt	cgagggacat	gtgtcagcag	tgcagaggaa	720
	gaagcggaaa	acgccccag	gatgcactgc	agtgcagaag	gagaatgggt	agtgccatt	780
	ggaaaatgta	tctgcaaagc	aggctaccag	caaaaaggag	acacttgtga	accctgtggc	840
	cgtgggttct	acaagtcttc	ctctcaagat	cttcagtgtc	ctcgttgtcc	aactcacagt	900
	ttttctgata	aagaaggctc	ctccagatgt	gaatgtgaag	atgggtatta	cagggctcca	960
45	tctgaccac	catacgttgc	atgcacaagg	cctccatctg	caccacagaa	cctcattttc	1020
	aacatcaacc	aaaccacagt	aagtttggaa	tggagtcctc	ctgcagacaa	tgggggaaga	1080
	aacgatgtga	cctacagaat	attgtgtaag	cggtgcagtt	gggagcaggg	cgaatgtgtt	1140
	ccctgtggga	gtaacattgg	atacatgccc	cagcagactg	gatttagagga	taactatgtc	1200
	actgtcatgg	acctgctagc	ccacgcta	tatacttttg	aagttgaagc	tgtaaatgga	1260
50	gtttctgact	taagccgatc	ccagaggctc	tttgctgctg	tcagtatcac	cactgggtcaa	1320
	gcagctccct	cgcaagtgag	tggagtaatg	aaggagagag	tactgcagcg	gagtgtcgag	1380
	ctttcctggc	aggaaccaga	gcacccaat	ggagtcatca	cagaatatga	aatcaagtat	1440
	tacgagaaag	atcaaaggga	acggacctac	tcaacagtaa	aaaccaagtc	tacttcagcc	1500
	tccattaata	atctgaaacc	aggaacagt	tatgtttttc	agattcgggc	ttttactgct	1560
55	gctgggttatg	gaaattacag	tcccagactt	gatgttgcta	cactagagga	agctacaggt	1620
	aaaatgtttg	aagctacagc	tgtctccagt	gaacagaatc	ctgttattat	cattgctgtg	1680
	gttgctgtag	ctgggacct	cattttgggtg	ttcatgggtc	ttggcttcat	cattgggaga	1740
	aggcactgtg	gttatagcaa	agctgaccaa	gaaggcgatg	aagagcttta	ctttcatttt	1800
	aaatttccag	gcacccaaac	ctacattgac	cctgaaacct	atgaggaccc	aaatagagct	1860
60	gtccatcaat	tcgccaagga	gctagatgcc	tcctgtatta	aaattgagcg	tgtgattgg	1920
	gcaggagaa	tcggtgaagt	ctgcagtggc	cgtttgaaac	ttccagggaa	aagagatgtt	1980
	gcagtagcca	taaaaaccct	gaaagttgg	tacacagaaa	aacaaaggag	agactttttg	2040

	tgtgaagcaa	gcatcatggg	gcagtttgac	cacccaaatg	ttgtccattt	ggaagggggt	2100
	gttacaagag	ggaaaccagt	catgatagta	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcattttctca	ggaaacatga	tgggcaattt	acagtcattc	agttagtagg	aatgctgaga	2220
	ggaattgctg	ctggaatgag	atattttggct	gatatgggat	atgttcacag	ggaccttgca	2280
5	gctcgcaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgtaaag	tgtcagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagttatag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctgggtggaaa	aattccagta	2400
	aggtggacag	cacccgaagc	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagttatg	tcttatggag	aaagacctta	ttgggacatg	2520
	tcaaatacaag	atgtttataaa	agcaatagaa	gaaggttatc	gtttaccagc	acccatggac	2580
10	tgcccagctg	gccttcacca	gctaattgtt	gattgttggc	aaaaggagcg	tgctgaaagg	2640
	ccaaaatttg	aacagatagt	tgggaattcta	gacaaaatga	ttcgaaacct	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tgggaacttg	tagtaggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactcct	2760
	gatttcacta	ccttttgttc	agttggagaa	tggctacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
	aaagataatt	tcacggcagc	tggctacaat	tcccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
15	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggtcatc	aaaagaaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997

20 <210> 6
 <211> 3217
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> ephrin A8
 <310> XM001921

	<400> 6						
30	ncbsncvwr	mdnctdrtn	nmstrctrst	tanmymmsar	chbmdrtnc	tdstrctrgrn	60
	mstmmtanmy	rmtsndhstr	ycbardasna	stagnbankg	rahcsmdatv	washtmantt	120
	hdbrandnkb	arggnbankh	msanshahar	tntanmyesm	bmrnarnvdr	tnhmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrsmnga	tggcccccg	ccggggccgc	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgtcacggcc	gcggcgccgc	cgccacactg	cgtgtccgcg	gcgcgcggcg	aagtgaattt	300
	gctggacacg	tcgaccatcc	acggggactg	gggctggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
35	ggactccatc	aacgaggtgg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgcatgagc	cccaaccaga	acaactggct	gcgcacgagc	tgggtccccc	gagacggcgc	480
	ccggcgcgct	tatgctgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgcctgggtg	540
	gctgggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcgggcg	acgagagctt	660
40	cacaggtgcc	gaccttggtg	tgcggcgctc	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtgtggg	720
	tcccctcagc	aagcgcggtc	tctacctggc	cttccaggac	ataggtgcct	gcctggccat	780
	cctctctctc	cgcatctact	ataagaagtg	ccctgccatg	gtgcgcaatc	tggctgcctt	840
	ctcggaggca	gtgacggggg	ccgactcgtc	ctcactgggtg	gaggtgaggg	gccagtgcgt	900
	gcggcactca	gaggagcggg	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcgagg	gcgagtggct	960
45	cgtgcccac	ggcaaatgcg	tgtgcagtgc	cggctacgag	gagcgggcg	atgcctgtgt	1020
	ggcctgtgag	ctgggcttct	acaagtcagc	ccctggggac	cagctgtgtg	cccgtgccc	1080
	tcccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggacccgc	cgctcctcagc	ctgcacccgg	ccaccctcgg	caccagtga	1200
	cctgatctcc	agtgtgaatg	ggacatcagt	gactctggag	tgggccccctc	ccctggaccc	1260
50	aggtggccgc	agtgcacatc	cctacaatgc	cgtgtgccgc	cgctgcccct	gggcactgag	1320
	ccgctgcgag	gcatgtggga	gcggcacccg	ctttgtgccc	cagcagacaa	gcctgggtga	1380
	ggccagcctg	ctggtggcca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggc	1440
	cgtcaatggc	gtgtccgacc	tgagccccga	gccccgcggg	gccgctgtgg	tcaacatcac	1500
	cacgaaccag	gcagccccgt	cccaggtggt	ggtgatccgt	caagagcggg	cggggcagac	1560
55	cagcgtctcg	ctgctgtggc	aggagcccga	gcagccgaac	ggcatcatcc	tggagtatga	1620
	gatcaagtac	tacgagaagg	acaaggagat	gcagagctac	tccaccctca	aggccgtcac	1680
	caccagagcc	accgtctccg	gcctcaagcc	gggcacccgc	tacgtgttcc	aggtccgagc	1740
	ccgcacctca	gcaggctgtg	gccgcttcag	ccaggccatg	gaggtggaga	ccgggaaacc	1800
	ccggccccgc	tatgacacca	ggaccattgt	ctggatctgc	ctgacgctca	tcacgggcct	1860
60	ggtggtgctt	ctgctcctgc	tcactctgaa	gaagaggcac	tgtggctaca	gcaaggcctt	1920
	ccaggactcg	gacgaggaga	agatgcacta	tcagaatgga	caggcacccc	cacctgtctt	1980
	cctgcctctg	catcaccccc	cgggaaagct	cccagagccc	cagttctatg	cggaaaccca	2040

	cacctacgag	gagccaggcc	gggcgggccg	cagtttcact	cgggagatcg	aggcctctag	2100
	gatccacatc	gagaaaatca	tcggctcttg	agactccggg	gaagtctgct	acgggagggt	2160
	gcggggtgcc	gggcagcggg	atgtgcccgt	ggccatcaag	gccctcaaag	ccggctacac	2220
	ggagagacag	aggcgggact	tcctgagcga	ggcgtccatc	atggggcaat	tcgaccatcc	2280
5	caacatcatc	cgcctcgagg	gtgtcgtcac	ccgtggccgc	ctggcaatga	ttgtgactga	2340
	gtacatggag	aacggctctc	tggacacctt	cctgaggacc	cacgacgggc	agttcaccat	2400
	catgcagctg	gtgggcatgc	tgagaggagt	gggtgccggc	atgcgctacc	tctcagacct	2460
	gggctatgtc	caccgagacc	tggccgcccg	caacgtcctg	gttgacagca	acctgggtctg	2520
	caaggtgtct	gacttcgggc	tctcacgggt	gctggaggac	gacccggatg	ctgcctacac	2580
10	caccacgggc	gggaagatcc	ccatccgctg	gacggcccca	gaggccatcg	ccttccgcac	2640
	cttctcctcg	gccagcgacg	tgtggagctt	cggcgtggtc	atgtgggagg	tgctggccta	2700
	tggggagcgg	ccctactgga	acatgaccaa	ccgggatgtc	atcagctctg	tggaggaggg	2760
	gtaccgcctg	cccgcaccca	tgggctgccc	ccacgccctg	caccagctca	tgctcgactg	2820
	ttggcacaag	gaccgggccc	agcggcctcg	cttctcccag	attgtcagtg	tcctcgatgc	2880
15	gctcatccgc	agccctgaga	gtctcagggc	caccgccaca	gtcagcaggt	gcccaccccc	2940
	tgccttcgtc	cggagctgct	ttgacctccg	agggggcagc	ggtggcgggtg	ggggcctcac	3000
	cgtgggggac	tggctggact	ccatccgcac	gggcgcgtac	cgagaccact	tcgctgcggg	3060
	cggatactcc	tctctgggca	tgggtgctacg	catgaacgcc	caggacgtgc	gcgccctggg	3120
	catcaccctc	atggggccacc	agaagaagat	cctgggcagc	attcagacca	tgccggccca	3180
20	gctgaccagc	acccaggggc	cccgcgggca	cctctga			3217

<210> 7

<211> 1497

25 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<308> U83508

30

<300>

<302> angiopoietin 2

<310> U83508

35 <400> 7

	atgacagttt	tccttttcctt	tgcttttcctc	gctgccattc	tgactcacat	aggggtgcagc	60
	aatcagcgcc	gaagtccaga	aaacagtggg	agaagatata	accggattca	acatgggcaa	120
	tgtgcctaca	ctttcattct	tccagaacac	gatggcaact	gtcgtgagag	tacgacagac	180
	cagtacaaca	caaacgctct	gcagagagat	gctccacacg	tggaaaccgga	tttctcttcc	240
40	cagaaacttc	aacatctgga	acatgtgatg	gaaaattata	ctcagtggct	gcaaaaactt	300
	gagaattaca	ttgtggaaaa	catgaagtcg	gagatggccc	agatacagca	gaatgcagtt	360
	cagaaccaca	cggctaccat	gctggagata	ggaaccagcc	tcctctctca	gactgcagag	420
	cagaccagaa	agctgacaga	tgttgagacc	caggtactaa	atcaaacttc	tcgacttgag	480
	atacagctgc	tggagaattc	attatccacc	tacaagctag	agaagcaact	tcttcaacag	540
45	acaaatgaaa	tcttgaagat	ccatgaaaaa	aacagtttat	tagaacataa	aatcttagaa	600
	atggaaggaa	aacacaagga	agagttggac	accttaaagg	aagagaaaga	gaaccttcaa	660
	ggcttgggta	ctcgtcaaac	atatataatc	caggagctgg	aaaagcaatt	aaacagagct	720
	accaccaaca	acagtgtcct	tcagaagcag	caactggagc	tgatggacac	agtccacaac	780
	cttgtcaatc	tttgacttaa	agaaggtggt	ttactaaagg	gaggaaaaag	agaggaagag	840
50	aaaccattta	gagactgtgc	agatgtatat	caagctgggt	ttaataaaag	tggaatctac	900
	actatttata	ttaataatat	gccagaaccc	aaaaaggtgt	tttgcaatat	ggatgtcaat	960
	gggggagggt	ggactgtaat	acaacatcgt	gaagatggaa	gtctagattt	ccaaagaggc	1020
	tgggaaggaa	ataaaatggg	ttttggaaat	ccctccgggtg	aatattgggt	ggggaatgag	1080
	tttatTTTTg	ccattaccag	tcagaggcag	tacatgctaa	gaattgagtt	aatggactgg	1140
55	gaagggaacc	gagcctattc	acagtatgac	agattccaca	taggaaatga	aaagcaaaac	1200
	tatagggtgt	attttaaagg	tcacactggg	acagcaggaa	aacagagcag	cctgatctta	1260
	cacgggtgctg	atttcagcac	taaagatgct	gataatgaca	actgtatgtg	caaagtgtgc	1320
	ctcatgttaa	caggaggatg	gtgggttgat	gcttgtggcc	cctccaatct	aaatggaatg	1380
	ttctatactg	cgggacaaaa	ccatggaaaa	ctgaatggga	taaagtggca	ctacttcaaa	1440
60	gggcccagtt	actccttacg	ttccacaact	atgatgattc	gacctttaga	tttttga	1497

<210> 8
 <211> 3417
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<300>
 <310> XM001924

10

<300>
 <302> Tiel

<400> 8
 atggtctggc ggggtgcccc tttcttgctc cccatcctct tcttggtctc tcatgtgggc 60
 gcggcggtgg acctgacgct gctggccaac ctgcggctca cggaccccca gcgttcttc 120
 15 ctgacttgcg tgtctgggga ggccggggcg gggaggggct cggacgcctg gggcccgccc 180
 ctgctgctgg agaaggacga ccgtatcgtg cgcaccccg cggggccacc cctgcgcctg 240
 gcgcgcaacg gttegcacca ggtcacgctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctcgtg 300
 ggcgtcttct cctgcgtggg cgggtgctggg gcgcggcgca cgcgcgtcat ctacgtgcac 360
 aacagccctg gagcccacct gcttccagac aaggtcacac acactgtgaa caaaggtgac 420
 20 accgctgtac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480
 aacggatcct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggatgggag gttcctgctg 540
 cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcactctaca gtgccactta cctggaagcc 600
 agccccctgg gcagcgcctt ctttcggctc atcgtgcggg gttgtggggc tgggcgctgg 660
 gggccaggct gtaccaagga gtgcccagg tgcctacatg gaggtgtctg ccacgaccat 720
 25 gacggcgaat gtgtatgccc ccctggcttc actggcacc gctgtgaaca ggcctgcaga 780
 gagggccggt ttgggcagag ctgccaggag cagtgcaccag gcataatcagg ctgccggggc 840
 ctcaccttct gcctcccaga ccctatggc tgctcttggt gatctggctg gagaggaagc 900
 cagtgcgaag aagcttgtgc ccctgggtcat tttggggctg attgcccact ccagtgccag 960
 tgtcagaatg gtggcacttg tgaccgggtc agtggttggt tctgcccctc tgggtggcat 1020
 30 ggagtgcact gtgagaagtc agaccggatc cccagatcc tcaacatggc ctcagaactg 1080
 gagttcaact tagagacgat gccccggatc aactgtgcag ctgcagggaa ccccttcccc 1140
 gtgcggggca gcatagagct acgcaagcca gacggcactg tgctcctgtc caccaaggcc 1200
 attgtggagc cagagaagac cacagctgag ttcgaggtgc cccgcttggg tcttgccggc 1260
 agtgggttct gggagtgcgc tgtgtccaca tctggcgggc aagacagccg gcgcttcaag 1320
 35 gtcaatgtga aagtgcccc cgtgcccctg gctgcacctc ggctcctgac caagcagagc 1380
 cgccagcttg tggctctccc gctggtctcg ttctctgggg atggacccat ctccactgtc 1440
 cgctgcact accggcccca ggacagtacc atggactggg cgaccattgt ggtggacccc 1500
 agtgagaacg tgacgttaat gaacctgagg ccaaagacag gatacagtgt tctgtgtgag 1560
 ctgagccggc caggggaagg aggagagggg gcctgggggg ctcccaccct catgaccaca 1620
 40 gactgtcctg agcctttgtt gcagccgtgg ttggagggct ggcattgtgga aggcactgac 1680
 cggtgcgag tgagctgggt cttgcccttg gtgcccgggc cactggtggg cgacggttct 1740
 ctgctgcgcc tgtgggacgg gacacggggg caggagcggc gggagaacgt ctcaccccc 1800
 caggcccgca ctgccctcct gacgggactc acgcctggca cccactacca gctggatgtg 1860
 cagctctacc actgcaccct cctggggccc gcctcgcccc ctgcacacgt gcttctgccc 1920
 45 cccagtgggc ctccagcccc ccgacacctc cagccccagg ccctctcaga ctccgagatc 1980
 cagctgacat ggaagcacc ggaggctctg cctggggcaa tatccaagta cgttgtggag 2040
 gtgcagggtg ctgggggtgc aggagacca ctgtggatag acgtggacag gcctgaggag 2100
 acaagcacca tcatccgtgg cctcaacgcc agcagcgct acctcttcg catgcggggc 2160
 agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaag agtccaccct gggcaacggg 2220
 50 ctgcaggctg agggcccagt ccaagagagc cgggcagctg aagagggcct ggatcagcag 2280
 ctgatcctgg cgggtggtgg ctccgtgtct gccacctgcc tcaccatcct ggctgccctt 2340
 ttaaccctgg tgtgcatccg cagaagctgc ctgcatcgga gacgcacctt cacctaccag 2400
 tcaggctcgg gcgaggagac catcctgcag ttcagctcag ggaccttgac acttaccogg 2460
 cggccaaaac tgcagcccga gcccctgagc taccagtgct tagagtggga ggacatcacc 2520
 55 tttgaggacc tcatcgggga ggggaacttc ggccagggtc tccggggccat gatcaagaag 2580
 gacgggctga agatgaacgc agccatcaaa atgctgaaag agtatgcctc tgaaaatgac 2640
 catcgtgact ttgcgggaga actggaagtt ctgtgcaaat tggggcatca ccccaacatc 2700
 atcaacctcc tgggggacct taagaaccga ggttacttgt atatcgctat tgaatatgcc 2760
 ccctacggga acctgctaga tttctgcgg aaaagccggg tcctagagac tgaccagct 2820
 60 tttgctcgag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggcagctgct gcgtttcgcc 2880
 agtgatgcgg ccaatggcat gcagtacct agtgagaagc agttcatcca cagggacctg 2940
 gctgcccggg atgtgctggt cggagagaac ctggcctcca agattgcaga cttcggcctt 3000

5	tctcggggag	aggaggttta	tgtgaagaag	acgatggggc	gtctccctgt	gcgctggatg	3060
	gccattgagt	ccctgaacta	cagtgtctat	accaccaaga	gtgatgtctg	gtccttttga	3120
	gtccttcttt	gggagatagt	gagccttgga	ggtacaccct	actgtggcat	gacctgtgcc	3180
	gagctctatg	aaaagctgcc	ccagggctac	cgcatggagc	agcctcgaaa	ctgtgacgat	3240
	gaagtgtacg	agctgatgcg	tcagtgtctg	cgggaccgtc	cctatgagcg	accccccttt	3300
	gcccagattg	cgctacagct	aggccgcatg	ctggaagcca	ggaaggccta	tgtgaacatg	3360
	tcgctgtttg	agaacttcac	ttacgcgggc	attgatgcca	cagctgagga	ggcctga	3417
10	<210> 9						
	<211> 3375						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> TEK						
	<310> L06139						
	<400> 9						
20	atggactctt	tagccagctt	agttctctgt	ggagtcagct	tgctcctttc	tggaactgtg	60
	gaaggtgcca	tggacttgat	cttgatcaat	tccctacctc	ttgtatctga	tgctgaaaca	120
	tctctcacct	gcattgcctc	tgggtggcgc	ccccatgagc	ccatcaccat	aggaagggac	180
	tttgaagcct	taatgaacca	gcaccaggat	ccgctggaag	ttactcaaga	tgtgaccaga	240
	gaatgggcta	aaaaagttgt	ttggaagaga	gaaaaggcta	gtaagatcaa	tgggtgcttat	300
25	ttctgtgaag	ggcgagtctg	aggagaggca	atcaggatac	gaaccatgaa	gatgcgtcaa	360
	caagcttcct	tcctaccagc	tactttaact	atgactgtgg	acaagggaga	taacgtgaac	420
	atatctttca	aaaaggtatt	gattaaagaa	gaagatgcag	tgatttacia	aaatggttcc	480
	ttcatccatt	cagtgcctcg	gcatgaagta	cctgatattc	tagaagtaca	cctgcctcat	540
	gctcagcccc	aggatgctgg	agtgtactcg	gccaggtata	taggaggaaa	cctcttcacc	600
30	tcggccttca	ccaggctgat	agtccggaga	tgtgaagccc	agaagtgggg	acctgaatgc	660
	aaccatctct	gtactgcttg	tatgaacaat	ggtgtctgcc	atgaagatac	tggagaatgc	720
	atttgccctc	ctgggtttat	gggaaggacg	tgtgagaagg	cttgtgaact	gcacacgttt	780
	ggcagaactt	gtaaagaaag	gtgcagtgga	caagagggat	gcaagtctta	tgtgttctgt	840
	ctccctgacc	cctatgggtg	ttcctgtgcc	acaggctgga	agggctctgca	gtgcaatgaa	900
35	gcatgccacc	ctgggtttta	cgggccagat	tgtaagctta	ggtgcagctg	caacaatggg	960
	gagatgtgtg	atcgcttcca	aggatgtctc	tgctctccag	gatggcaggg	gctccagtgt	1020
	gagagagaag	gcataccgag	gatgacccca	aagatagtgg	atttgccaga	tcatatagaa	1080
	gtaaacagtg	gtaaatttaa	tcccatthtg	aaagcttctg	gctggccgct	acctactaat	1140
	gaagaaatga	ccctggtgaa	gccggatggg	acagtgtctc	atccaaaaga	ctttaaccat	1200
40	acggatcatt	tctcagtagc	catattcacc	atccaccgga	tcctcccccc	tgactcagga	1260
	gtttgggtct	gcagtgtgaa	cacagtggct	gggatgggtg	aaaagccctt	caacatttct	1320
	gttaaagttc	ttccaaagcc	cctgaatgcc	ccaaacgtga	ttgacactgg	acataacttt	1380
	gctgtcatca	acatcagctc	tgagccttac	tttggggatg	gaccaatcaa	atccaagaag	1440
	cttctataca	aaccgcgtta	tcactatgag	gcttggaac	atattcaagt	gacaaatgag	1500
45	attgttacac	tcaactatth	ggaacctcgg	acagaatatg	aactctgtgt	gcaactgggtc	1560
	cgtcgtggag	agggtgggga	agggcatcct	ggacctgtga	gacgcttcac	aacagcttct	1620
	atcggaactc	ctcctccaag	aggtctaaat	ctcctgccta	aaagtcagac	cactctaaat	1680
	ttgacctggc	aaccaatatt	tccaagctcg	gaagatgact	tttatgttga	agtggagaga	1740
	aggtctgtgc	aaaaaagtga	tcagcagaat	attaaagttc	caggcaactt	gacttcgggtg	1800
50	ctacttaaca	acttacatcc	cagggagcag	tacgtggctc	gagctagagt	caacaccaag	1860
	gcccaggggg	aatggagtga	agatctcact	gcttggaacc	ttagtgacat	tcttcctcct	1920
	caaccagaaa	acatcaagat	ttccaacatt	acacactcct	cggctgtgat	ttcttgga	1980
	atattggatg	gctattctat	ttcttctatt	actatccgtt	acaagggttca	aggcaagaat	2040
	gaagaccagc	acgttgatgt	gaagataaag	aatgccacca	tcattcagta	tcagctcaag	2100
55	ggcctagagc	ctgaaacagc	ataccagggtg	gacattthttg	cagagaacaa	catagggtca	2160
	agcaaccag	cctthttctca	tgaactgggtg	accctcccag	aatctcaagc	accagcggac	2220
	ctcggagggg	ggaagatgct	gcttatagcc	atccttggct	ctgctggaat	gacctgcctg	2280
	actgtgctgt	tggcctthttc	gatcatattg	caattgaaga	gggcaaagtgt	gcaaaggaga	2340
	atggcccaag	ccttccaaaa	cgtgagggaa	gaaccagctg	tgcagttcaa	ctcagggact	2400
60	ctggccctaa	acaggaaggt	caaaaacaac	ccagatccta	caatttatcc	agtgttgac	2460
	tggaatgaca	tcaaatttca	agatgtgatt	ggggagggca	attthtgcca	agthtttaag	2520
	gcgcgcatca	agaaggatgg	gttacggatg	gatgctgcca	tcaaaagaat	gaaagaatat	2580

```

gcctccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttgga 2640
caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
gccattgagt acgcgcccc a tggaacctt ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760
gagacggacc cagcatttgc cattgccaat agcaccgcgt ccacactgtc ctcccagcag 2820
5 ctccttcact tcgctgccga cgtggccccg ggcattggact acttgagcca aaaacagtgt 2880
atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
gcagattttg gattgtcccc aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000
ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgat 3060
gtatggctct atggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120
10 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180
ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcggga gaagccttat 3240
gagaggccat catttgccca gatattggtg tccttaaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300
acctacgtga ataccacgct ttatgagaag ttacttatg caggaattga ctgttctgct 3360
15 gaagaagcgg cctag 3375

<210> 10
<211> 2409
<212> DNA
20 <213> Homo sapiens
<300>

<300>
25 <302> beta5 integrin
<310> X53002

<400> 10
30 ncbsncvwra tgccgcgggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60
ctcctgcccc ggctcgcagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120
gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgcc tgggtgctcca aagaggactt cggaagccca 180
cgggtccatca cctctcggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggaggt 240
gagatagaga gcccagccag cagcttccat gtcttgagga gcctgcccc ctgagcaag 300
35 ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
ctccggcccc gtgacaagac caccttccag ctacaggttc gccagggtga ggactatcct 420
gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
cggagccttg gcaccaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa cttccggttg 540
ggatttggtt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgaggtac 600
40 cagaccaatc cgtgcatttg ttacaagttg ttccaaatt gcgtccctc ctttgggttc 660
cgccatctgc tgctctcac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaacag 720
aggggtgtccc ggaaccgaga tgcccctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780
gtctgcaagg agaagatttg ctggcgaaag gatgcactgc atttgctggt gttcacaaca 840
gatgatgtgc cccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctggtgca gccacacgat 900
ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960
45 tcccttgctt tgcttgagga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgcagtg 1020
acaaaaaacc attatatgct gtacaagaat ttacagccc tgatacctgg aacaacggtg 1080
gagattttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140
atccggtcta aagtggaggt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
actgctacct gccaaagtgg ggtatcctat cctggtcaga ggaagtgtga ggggtctgaag 1260
50 attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320
acggagcatg tgtttgccct gcggccggtg ggattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc caggtgcaac 1440
gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgcagcc ccggtacct gggcaccagg 1500
tgcgagtgcc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccg ggaggcagag 1560
55 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtc ctgcttcgag 1620
agcgagtttg gcaagatcta tgggccttct tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680
aacaaggag tctctgtctc aggccatggc gagtgtcact gcggggaatg caagtgccat 1740
gcaggttaca tcggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800
gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtgcc atgcacggag 1860
60 ccgggggctt ttggggagat gtgtgagaag tgccccacct gcccggtgc atgcagcacc 1920
aagagagatt gcgtcgagtg cctgctgtct cactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980
cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

```

5	gaggctgtgc	tatgtttcta	caaaaccgcc	aaggactgcg	tcatgatgtt	cacctatgtg	2100
	gagctcccca	gtgggaagtc	caacctgacc	gtcctcaggg	agccagagtg	tggaaacacc	2160
	cccaacgcca	tgaccatcct	cctgggtgtg	gtcggtagca	tcctccttgt	tgggcttgca	2220
	ctcctggcta	tctggaagct	gcttgtcacc	atccacgacc	ggagggagtt	tgcaaagttt	2280
	cagagcgagc	gatccagggc	ccgctatgaa	atggcttcaa	atccattata	cagaaagcct	2340
	atctccacgc	acactgtgga	cttcaccttc	aacaagttca	acaaatccta	caatggcact	2400
	gtggactga						2409
10	<210> 11						
	<211> 2367						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> beta3 integrin						
	<310> NM000212						
	<400> 11						
20	atgagagcgc	ggccgcggcc	ccggccgctc	tgggcgactg	tgctggcgct	gggggcgctg	60
	gcgggcgttg	gcgtaggagg	gcccaacatc	tgtaccacgc	gaggtgtgag	ctcctgccag	120
	cagtgcctgg	ctgtgagccc	catgtgtgcc	tggtgctctg	atgaggccct	gcctctgggc	180
	tcacctcgct	gtgacctgaa	ggagaatctg	ctgaaggata	actgtgcccc	agaatccatc	240
	gagttcccag	tgagtgaggc	ccgagtacta	gaggacaggc	ccctcagcga	caagggctct	300
25	ggagacagct	cccaggtcac	tcaagtcagt	ccccagagga	ttgcactccg	gctccggcca	360
	gatgattcga	agaatttctc	catccaagtg	cggcaggtgg	aggattaccc	tgtggacatc	420
	tactacttga	tggacctgtc	ttactccatg	aaggatgata	tgtggagcat	ccagaacctg	480
	ggtaccaagc	tggccaccca	gatgcgaaag	ctcaccagta	acctgcggat	tggcttcggg	540
	gcatttgttg	acaagcctgt	gtcaccatac	atgtatatct	ccccaccaga	ggccctcgaa	600
30	aacccttgct	atgatatgaa	gaccacctgc	ttgcccatgt	ttggctacaa	acacgtgctg	660
	acgctaactg	accaggtgac	ccgcttcaat	gaggaaagtga	agaagcagag	tgtgtcacgg	720
	aaccgagatg	ccccagaggg	tggctttgat	gccatcatgc	aggctacagt	ctgtgatgaa	780
	aagattggct	ggaggaatga	tgcacccac	ttgctgggtg	ttaccactga	tgccaagact	840
	catatagcat	tggacggaag	gctggcaggc	attgtccagc	ctaatagcgg	gcagtgtcat	900
35	gttggttagtg	acaatcatta	ctctgcctcc	actaccatgg	attatccctc	tttggggctg	960
	atgactgaga	agctatccca	gaaaaacatc	aatttgatct	ttgcagtgac	tgaaaatgta	1020
	gtcaatctct	atcagaacta	tagtgagctc	atcccagggg	ccacagttgg	ggttctgtcc	1080
	atggattcca	gcaatgtcct	ccagctcatt	gttgatgctt	atgggaaaat	ccgttctaaa	1140
	gtagagctgg	aagtgcgtga	cctccctgaa	gagttgtctc	tatccttcaa	tgccacctgc	1200
40	ctcaacaatg	aggtcatccc	tggcctcaag	tcttgtatgg	gactcaagat	tggagacacg	1260
	gtgagcttca	gcattgaggc	caaggtgcga	ggctgtcccc	aggagaagga	gaagtccttt	1320
	accataaagc	ccgtgggctt	caaggacagc	ctgatcgctc	aggtcacctt	tgattgtgac	1380
	tgtgcctgcc	aggcccaagc	tgaacctaat	agccatcgct	gcaacaatgg	caatgggacc	1440
	tttgagtgtg	gggtatgccg	ttgtgggcct	ggctggctgg	gatcccagtg	tgagtgtctc	1500
45	gaggaggact	atcgcccttc	ccagcaggac	gaatgcagcc	cccgggaggg	tcagcccgtc	1560
	tgcagccagc	ggggcgagtg	cctctgtggg	caatgtgtct	gccacagcag	tgactttggc	1620
	aagatcacgg	gcaagtactg	cgagtgtgac	gacttctcct	gtgtccgcta	caagggggag	1680
	atgtgctcag	gccatggcca	gtgcagctgt	ggggactgcc	tgtgtgactc	cgactggacc	1740
	ggctactact	gcaactgtac	cacgcgtact	gacacctgca	tgtccagcaa	tgggctgctg	1800
50	tgcagcggcc	gcggcaagtg	tgaatgtggc	agctgtgtct	gtatccagcc	gggctcctat	1860
	ggggacacct	gtgagaagtg	ccccacctgc	ccagatgcct	gcacctttaa	gaaagaatgt	1920
	gtggagtgtg	agaagtttga	ccgggagccc	tacatgaccg	aaaataacctg	caaccgttac	1980
	tgccgtgacg	agattgagtc	agtgaaagag	cttaaggaca	ctggcaagga	tgcagtgaat	2040
	tgtacctata	agaatgagga	tgactgtgtc	gtcagattcc	agtactatga	agattctagt	2100
55	ggaaagtcca	tcctgtatgt	ggtagaagag	ccagagtgtc	ccaagggccc	tgacatcctg	2160
	gtggctcctgc	tctcagtgat	ggggggccatt	ctgctcattg	gccttgccgc	cctgctcatc	2220
	tggaaactcc	tcatcaccat	ccacgaccga				

<211> 3147
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> alpha v intergrin
 <310> NM0022210

<400> 12

10	atggcttttc	cgccgcggcg	acggctgcgc	ctcgggtccc	gaggcctccc	gcttcttctc	60
	tcgggactcc	tgctacctct	gtgccgcgcc	ttcaacctag	acgtggacag	tcctgccgag	120
	tactctggcc	ccgagggaag	ttacttcggc	ttcgccgtgg	atttcttcgt	gcccagcgcg	180
	tcttcccggg	tgtttcttct	cgtgggagct	cccaaagcaa	acaccaccca	gcctgggatt	240
	gtggaaggag	ggcaggctct	caaatgtgac	tggtcttcta	cccgcgggtg	ccagccaatt	300
15	gaatttgatg	caacaggcaa	tagagattat	gccaaaggatg	atccattgga	atttaagtcc	360
	catcagtggg	ttggagcatc	tgtgaggctg	aaacaggata	aaattttggc	ctgtgcccc	420
	ttgtaccatt	ggagaactga	gatgaaacag	gagcggagagc	ctgttggaac	atgctttctt	480
	caagatggaa	caaagactgt	tgagtatgct	ccatgtagat	cacaagatat	tgatgctgat	540
	ggacagggat	tttgtcaagg	aggattcagc	attgatttta	ctaaagctga	cagagtactt	600
20	cttggtgggc	ctggtagctt	ttattggcaa	ggtcagctta	tttcggatca	agtggcagaa	660
	atcgatatcta	aatacgaccc	caatgtttac	agcatcaagt	ataataacca	attagcaact	720
	cggactgcac	aagctatttt	tgatgacagc	tatttggtt	attctgtggc	tgtcggagat	780
	ttcaatgggtg	atggcataga	tgactttgtt	tcaggagttc	caagagcagc	aaggactttg	840
	ggaatgggtt	atatttatga	tggaagaac	atgtcctcct	tatacaattt	tactggcgag	900
25	cagatggctg	catatttcgg	attttctgta	gctgccactg	acattaatgg	agatgattat	960
	gcagatgtgt	ttattggagc	acctctcttc	atggatcgtg	gctctgatgg	caaactccaa	1020
	gaggtggggc	aggtctcagt	gtctctacag	agagcttcag	gagacttcca	gacgacaaag	1080
	ctgaatggat	ttgaggtctt	tgacacgggtt	ggcagtgcca	tagctccttt	gggagatctg	1140
	gaccaggatg	gtttcaatga	tattgcaatt	gctgctccat	atgggggtga	agataaaaaa	1200
30	ggaattgttt	atatcttcaa	tggaagatca	acaggcttga	acgcagtccc	atctcaaata	1260
	cttgaagggc	agtgggctgc	tcgaagcatg	ccaccaagct	ttggctattc	aatgaaagga	1320
	gccacagata	tagacaaaaa	tggaatatcca	gacttaattg	taggagcttt	tggtgtagat	1380
	cgagctatct	tatacagggc	cagaccagtt	atcactgtaa	atgctgggtc	tgaagtgtac	1440
	cctagcattt	taaatcaaga	caataaaacc	tgctcactgc	ctggaacagc	tctcaaagtt	1500
35	tcctgtttta	atgttaggtt	ctgcttaaag	gcagatggca	aaggagtact	tcccaggaaa	1560
	cttaattttc	aggtggaact	tcttttggtt	aaactcaagc	aaaagggagc	aattcgacga	1620
	gcactgtttc	tctacagcag	gtccccaaag	cactccaaga	acatgactat	ttcaaggggg	1680
	ggactgatgc	agtgtgagga	attgatagcg	tatctgcggg	atgaatctga	atttagagac	1740
	aaactcactc	caattactat	ttttatggaa	tatcggttgg	attatagaac	agctgctgat	1800
40	acaacaggct	tgcaacccat	tcttaaccag	ttcacgcctg	ctaacattag	tcgacaggct	1860
	cacattctac	ttgactgtgg	tgaagacaat	gtctgtaaac	ccaagctgga	agtttctgta	1920
	gatagtgate	aaaagaagat	ctatatggg	gatgacaacc	ctctgacatt	gattgttaag	1980
	gctcagaatc	aaggagaagg	tgcttacgaa	gctgagctca	tcgtttccat	tccactgcag	2040
	gctgatttca	tcgggggttg	ccgaaacaat	gaagccttag	caagactttc	ctgtgcattt	2100
45	aagacagaaa	accaaactcg	ccagggtggt	tgtgaccttg	gaaacccaat	gaaggctgga	2160
	actcaactct	tagctgggtc	tcgtttcagt	gtgcaccagc	agtcagagat	ggatacttct	2220
	gtgaaatttg	acttacaaat	ccaaagctca	aatctatttg	acaaagtaag	cccagttgta	2280
	tctcaciaaag	ttgatcttgc	tggttttagct	gcagttgaga	taagaggagt	ctcgagtcct	2340
	gatcatatct	ttcttccgat	tccaaactgg	gagcacaagg	agaaccctga	gactgaagaa	2400
50	gatgttgggc	cagttgttca	gcacatctat	gagctgagaa	acaatgggtc	aagttcattc	2460
	agcaaggcaa	tgctccatct	tcagtggcct	tacaaatata	ataataacac	tctgttggtat	2520
	atccttcatt	atgatattga	tggaaccaatg	aactgcactt	cagatatgga	gatcaaccct	2580
	ttgagaatta	agatctcatc	tttgcaaaaca	actgaaaaga	atgacacggg	tgccggggcaa	2640
	ggtgagcggg	accatctcat	cactaagcgg	gatcttgccc	tcagtgaagg	agatattcac	2700
55	actttgggtt	gtggagttgc	tcagtgcctg	aagattgtct	gccaagttgg	gagattagac	2760
	agaggaaaga	gtgcaatctt	gtacgtaaag	tcattactgt	ggactgagac	ttttatgaat	2820
	aaagaaaatc	agaatcattc	ctattctctg	aagtcgtctg	cttcatttaa	tgtcatagag	2880
	tttccttata	agaatcttcc	aattgaggat	atcaccaact	ccacattggg	taccactaat	2940
	gtcacctggg	gcattcagcc	agcgcccatg	cctgtgcctg	tgtgggtgat	catttttagca	3000
60	gttctagcag	gattgttgct	actggctggt	ttggtatttg	taatgtacag	gatgggcttt	3060
	tttaaacggg	tccggccacc	tcaagaagaa	caagaaaggg	agcagcttca	acctcatgaa	3120
	aatgggtgaag	gaaactcaga	aacttaa				3147

5 <210> 13
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 10 <300>
 <302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
 <310> AF000177

 15 <400> 13
 atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttggtt 60
 ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
 cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggtcctac taggagaaat agacttggaa 240
 aaggagagtg acacaccctt ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
 gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402
 20

 25 <210> 14
 <211> 1923
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 30 <300>
 <302> c-myb
 <310> NM005375

 35 <400> 14
 atggcccga gaccccgga cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60
 atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
 acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180
 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
 cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaaa agaagaagat 300
 cagagagtga tagagcttgt acagaaatac ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360
 cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
 gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480
 40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
 atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cggaaggctc aacaggaagg ttatctgcag 600
 gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660
 atgggttttg ctcaggctcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gccactggtt 720
 aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780
 45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
 cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900
 ctctaattgt caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
 acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccg accacaccag acctcatgga 1020
 gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
 50 cctggctccc tacctgaaga aagcgcctcg ccagcaaggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140
 accattctgg ataatgttaa gaacctctta gaatttgag aaacactcca atttatagat 1200
 tctttcttaa acacttccag taaccatgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260
 tccaccccc tcatgtgtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320
 gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccctcag ctatcaaaaag gtcaatctta 1380
 55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440
 tacgggtccc tgaagatgct acctcagaca cctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500
 gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560
 cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gaatctccaa ctgataaatc aggaaacttc 1620
 ttctgctcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
 60 cctgtgctgag atgcaccgaa tattcttaca agctccgttt taatggcacc agcatcagaa 1740
 gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acaggtccct ggcgagcccc 1800
 ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcctcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatctttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagccccggac gctgggtcatg 1920
tga 1923

5 <210> 15
<211> 544
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> c-myc
<310> J00120

<400> 15
15 gacccccgag ctgtgctgct cgcggccgcc accgccgggc cccggccgctc cctgggtccc 60
ctcctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatcgcgct gagtataaaa gccggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
cagcgagagg cagagggagc gagcgggcgg cccgctaggg tggaagagcc gggcgagcag 240
agctgcgctg cgggcgtcct gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttcgcctctg 300
20 gccagccct cccgctgac cccagccag cggtcgcaa cccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgcccac agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacaccc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacgcgggg aggtattct gccatttg ggacacttcc ccgccgctgc 480
caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540
gtag 544

25

30 <210> 16
<211> 618
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A1
<310> NM004428

35 <400> 16
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60
cacaccgtct tctggaacag ttcaaattccc aagttccgga atgaggacta caccatacat 120
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180
40 gacgctgcca tggagcagta catactgtac ctgggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcacc ggcccagtgcc caagcatggc 300
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcacctggg caaggagtgc 360
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacctatcc accagcatga agaccgctgc 420
ttgagggtga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtcctcagge ccatgtcaat 480
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagagggtgc ggggttctaca tagcatcggt 540
cacagtgcgt cccacgcct cttcccactt gcctggactg tgctgctcct tccacttctg 600
ctgctgcaaa ccccgtag 618

50 <210> 17
<211> 642
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <400> 17
atggcgcccc cgcagcgccc gctgctcccc ctgctgctcc tgctgttacc gctgccgccc 60
ccgcccttcg cgcgcgcccga ggacgcccgc cgcgccaaact cggaccgcta cgcctctac 120
tggaaccgca gcaacccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
gtggagggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgccgctg 240
60 ccgccggccg agcgcagtgga gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgcccttctc cctgggcttc 420

gagttccggc ccggccacga gtattactac atctctgcc a g c c t c c c a a t g c t g t g g a c 480
 cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca a c g a g a c c c t g t a c g a g g c t 540
 cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc c g g g c g g c t g c c g c c t c t t c 600
 ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct a g 642
 5
 <210> 18
 <211> 717
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001787
 15
 <400> 18
 atggcgggcg ctcgcgtgct gctgctgctg ctgctcgtgc c c g t g c c g c t g c t g c c g c t g 60
 ctggcccaag ggcccggagg ggcgctggga aaccggcatg c g g t g t a c t g g a a c a g c t c c 120
 aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcaggtga a c g t g a a c g a c t a t c t g g a t 180
 20 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggccccga 240
 ggcggggcag agcagtacgt gctgtacatg gtgagccgca a c g g c t a c c g c a c c t g c a a c 300
 gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtgc aaccggccgc a c g c c c c g c a c a g c c c a t c 360
 aagttctcgg agaagttcca gcgtacagc gccttctctc t g g g c t a c g a g t t c c a c g c c 420
 ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc t g c a c t g g a a g t g t c t g a g g 480
 25 atgaagggtgt tcgtctgctg cgcctccaca tcgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
 ctcccccaag tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg t g c t g g a a g a c t t t g a g g g a 600
 gagaaccctc aggtgcccga gcttgagaag agcatcagcg g g a c c a g c c c c a a a c g g g a a 660
 cacctgcccc tggccgtggg categccttc ttctcatga c g t t c t t g g c c t c t a g 717
 30
 <210> 19
 <211> 606
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 35
 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001784
 40
 <400> 19
 atgcggctgc tgcccctgct gcggaactgt ctctgggccc c g t t c c t c g g c t c c c t c t g 60
 cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact c c a g t a a c c c c a g g t t g c t t 120
 cgaggagacg ccgtggtgga gctgggcctc aacgattacc t a g a c a t t g t c t g c c c c a c 180
 tacgaaggcc cagggccccc tgagggcccc gagacgtttg c t t t g t a c a t g g t g g a c t g g 240
 45 ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc ccccgggcct a c a a g c g c t g g g t g t g e t c c 300
 ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc g c t t c a c a c c c t t c t c c c t c 360
 ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct c g g t g c c c a c t c c a g a g a g t 420
 tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtct gtctgctgca a g g a g a g g a a g t c t g a g t c a 480
 gcccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag g g t g g c g a g g g g g g a c a c t 540
 50 cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga t t c t t c g t c t t c t g c g a a t t 600
 ctgtga 606
 <210> 20
 55 <211> 687
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <300>
 60 <302> ephrin-A5
 <310> NM001962

	<400> 20					
	atggtgcacg	tggagatggt	gacgctgggtg	tttctgggtgc	tctggatgtg	tgtgttcagc 60
	caggaccccg	gctccaaggc	cgctcgccgac	cgctacgctg	tctactggaa	cagcagcaac 120
5	cccagattcc	agaggggtga	ctaccatatt	gatgtctgta	tcaatgacta	cctggatggt 180
	ttctgccctc	actatgagga	ctccgtccca	gaagataaga	ctgagcgcta	tgtcctctac 240
	atggtgaact	ttgatggcta	cagtgcctgc	gaccacactt	ccaaaggggt	caagagatgg 300
	gaatgtaacc	ggcctcactc	tccaaatgga	ccgctgaagt	tctctgaaaa	attccagctc 360
	ttcactccct	tttctctagg	atttgaattc	aggccaggcc	gagaatattt	ctacatctcc 420
	tctgcaatcc	cagataatgg	aagaagggtc	tgtctaaagc	tcaaagtctt	tgtgagacca 480
10	acaaatagct	gtatgaaaac	tataggtggt	catgatcggt	ttttcgatgt	taacgacaaa 540
	gtagaaaatt	cattagaacc	agcagatgac	accgtacatg	agtcagccga	gccatcccgc 600
	ggcgagaacg	cggcacaaaac	accaaggata	cccagccgcc	ttttggcaat	cctactgttc 660
	ctcctggcga	tgcttttgac	attatag			687
15						
	<210> 21					
	<211> 2955					
	<212> DNA					
	<213> Homo sapiens					
20						
	<400> 21					
	atggccctgg	attatctact	actgctcctc	ctggcatccg	cagtggctgc	gatggaagaa 60
	acgttaatgg	acaccagaac	ggctactgca	gagctgggct	ggacggccaa	tcctgcgtcc 120
25	gggtgggaag	aagtcagtgg	ctacgatgaa	aacctgaaca	ccatccgcac	ctaccagggtg 180
	tgcaatgtct	tcgagcccaa	ccagaacaat	tggctgctca	ccaccttcat	caaccggcgg 240
	ggggcccatc	gcatctacac	agagatgcgc	ttcactgtga	gagactgcag	cagcctccct 300
	aatgtccag	gatcctgcaa	ggagaccttc	aacttgtatt	actatgagac	tgactctgtc 360
	attgccacca	agaagtcagc	cttctgggtc	gaggccccct	acctcaaagt	agacaccatt 420
	gctgcagatg	agagcttctc	ccagggtggac	tttgggggaa	ggctgatgaa	ggtaaacaca 480
30	gaagtcagga	gctttggggc	tcttactcgg	aatggttttt	acctcgcttt	tcaggattat 540
	ggagcctgta	tgtctcttct	ttctgtccgt	gtcttcttca	aaaagtgtcc	cagcattgtg 600
	caaaattttg	cagtgtttcc	agagactatg	acaggggcag	agagcacatc	tctggtgatt 660
	gctcggggca	catgcatccc	caacgcagag	gaagtggacg	tgcccatcaa	actctactgc 720
	aacgggggatg	gggaatggat	ggtgcctatt	gggcgatgca	cctgcaagcc	tggctatgag 780
35	cctgagaaca	gcgtggcatg	caaggcttgc	cctgcaggga	cattcaaggc	cagccaggaa 840
	gctgaaggct	gctcccactg	cccctccaac	agccgctccc	ctgcagaggc	gtctcccac 900
	tgcacctgtc	ggaccgggta	ttaccgagcg	gactttgacc	ctccagaagt	ggcatgcact 960
	agcgtcccat	cagggtccccg	caatgttatt	tccatcgtca	atgagacgtc	catcattctg 1020
	gagtggcacc	ctccaaggga	gacagggtgg	cgggatgatg	tgacctacaa	catcatctgc 1080
40	aaaaagtgcc	gggcagaccg	ccggagctgc	tcccgctgtg	acgacaatgt	ggagtttgtg 1140
	cccaggcagc	tgggcctgac	ggagtgcgcg	gtctccatca	gcagcctgtg	ggcccacacc 1200
	ccctacacct	ttgacatcca	ggccatcaat	ggagtctcca	gcaagagtcc	cttcccccca 1260
	cagcacgtct	ctgtcaacat	caccacaaac	caagccgccc	cctccaccgt	tcccatcatg 1320
	caccaagtca	gtgccactat	gaggagcate	accttgtcat	ggccacagcc	ggagcagccc 1380
45	aatggcatca	tcctggacta	tgagatccgg	tactatgaga	aggaacacaa	tgagttcaac 1440
	tcctccatgg	ccaggagtca	gaccaacaca	gcaaggattg	atgggctgcg	gcctggcatg 1500
	gtatatgtgg	tacagggtgcg	tgcccgcact	gttgctggct	acggcaagtt	cagtggcaag 1560
	atgtgcttcc	agactctgac	tgacgatgat	tacaagtcag	agctgaggga	gcagctgccc 1620
	ctgattgctg	gctcggcagc	ggccgggggtc	gtgttcgttg	tgtccttggg	ggccatctct 1680
50	atcgtctgta	gcaggaaacg	ggcttatagc	aaagaggctg	tgtacagcga	taagctccag 1740
	cattacagca	caggccgagg	ctccccaggg	atgaagatct	acattgaccc	cttcacttat 1800
	gaggatccca	acgaagctgt	ccgggagttt	gccaaaggaga	ttgatgtatc	ttttgtgaaa 1860
	attgaagagg	tcacgcggagc	aggggagttt	ggagaagtgt	acaaggggcg	tttgaaactg 1920
	ccaggcaaga	gggaaatcta	cgtggccatc	aagaccctga	aggcagggta	ctcggagaag 1980
55	cagcgtcggg	actttctgag	tgaggcgagc	atcatgggccc	agttcgacca	tcctaaccatc 2040
	attcgcttgg	agggtgtggt	caccaagagt	cggcctgtca	tgatcatcac	agagttcatg 2100
	gagaatgggt	cattggattc	tttctctcagg	caaaatgacg	ggcagttcac	cgtgatccag 2160
	cttgtgggta	tgctcagggg	catcgctgct	ggcatgaagt	acctggctga	gatgaattat 2220
	gtgcatcggg	acctggctgc	taggaacatt	ctgggtcaaca	gtaacctggg	gtgcaagggtg 2280
60	tccgactttg	gcctctccccg	ctacctccag	gatgacacct	cagatcccac	ctacaccagc 2340
	tccttgggag	ggaagatccc	tgtgagatgg	acagctccag	aggccatcgc	ctaccgcaag 2400
	ttcacttcag	ccagcgacgt	ttggagctat	gggatcgtca	tgtgggaagt	catgtcattt 2460

5 ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520
 taccggctgc cccacccat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580
 tggcagaagg accggaacag ccggccccgg tttgcggaga ttgtcaacac cctagataag 2640
 atgatccgga acccggaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgccgt gccttcccag 2700
 5 cccctgctcg accgctccat cccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760
 agcgccatca aatggtcca gtacaggac agcttctca ctgctggctt cacctccctc 2820
 cagctggtca cccagatgac atcagaagac ctctgagaa taggcacac cttggcaggc 2880
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtcacca 2940
 acggcaatgg catga 2955
 10

<210> 22
 <211> 3168
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<400> 22
 atggctctgc ggaggctggg ggccgcgctg ctgctgctgc cgctgctcgc cgccgtggaa 60
 gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggg gcaccccca 120
 20 tcagggtggg aagaggtgag tggctacgat gagaacatga acacgatccg cacgtaccag 180
 gtgtgcaacg tgtttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagtt tatccggcgc 240
 cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300
 cccagcgtgc ctggctcctg caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360
 gactcggcca ccaagacctt ccccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420
 25 attgcagccg acgagagctt ctcccagggtg gacctgggtg gccgcgtcat gaaaatcaac 480
 accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc cttccaggac 540
 tatggcggct gcatgtccct catcgccgtg cgtgtcttct accgcaagtg ccccgcatc 600
 atccagaatg gcgcatctt ccaggaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgctggtg 660
 gctgcccggg gcagctgcat cgccaatgcg gaagaggtgg atgtacccat caagctctac 720
 30 tgtaacgggg acggcgagtg gctgggtgcc atcgggcgt gcatgtgcaa agcaggcttc 780
 gaggccgttg agaatggcac cgtctgccga ggttgtccat ctgggacttt caaggccaac 840
 caaggggatg aggcctgtac ccactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaaggggccc 900
 accaactgtg tctgccgcaa tggctactac agagcagacc tggacccctt ggacatgccc 960
 tgcacaacca tcccctccgc gcccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gacctccctc 1020
 35 atgctggagt ggacccctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080
 atctgcaaga gctgtggctc gggccggggg gcctgcaccc gctgcgggga caatgtacag 1140
 tacgcaccac gccagctagg cctgaccgag ccacgcattt acatcagtga cctgctggcc 1200
 cacaccagc acaccttcga gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagcccttc 1260
 tcgcctcagt tcgcctctgt gaacatcacc accaaccagg cagctccatc ggcagtgtcc 1320
 40 atcatgcac accgtgagccg caccgtggac agcattaccc tgcgtgggtc ccagccagac 1380
 cagcccaatg gcgtgatcct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gctcagttag 1440
 tacaacgcca cagccataaa aagccccacc aacacgggtc ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500
 ggcgccatct atgtcttcca ggtgcgggca cgcaccgtgg caggctacgg gcgctacagc 1560
 ggcaagatgt acttccagac catgacagaa gccgagtacc agacaagcat ccaggagaag 1620
 45 ttgccactca tcatcggtc ctcggccgct ggcctgggtc tcctcattgc tgtgggtgtc 1680
 atcgccatcg tgtgtaacag acgggggttt gagcgtgctg actcggagta cacggacaag 1740
 ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgatcctttc 1800
 acctacgagg accccaacga ggcagtgcgg gagtttgcca aggaaattga catctcctgt 1860
 gtcaaaattg agcaggtgat cggagcaggg gagtttgccg aggtctgcag tggccacctg 1920
 50 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgctcaagtc gggctacacg 1980
 gagaagcagc gccgggactt cctgagcgaa gcctccatca tgggcccagtt cgaccatccc 2040
 aacgtcatcc acctggaggg tgcgtgacc aagagcacac ctgtgatgat catcaccgag 2100
 ttcattggaga atggctccct ggactccttt ctccggcaaa acgatgggca gttcacagtc 2160
 atccagctgg tgggcatgct tcggggcatc gcagctggca tgaagtacct ggcagacatg 2220
 55 aactatgttc accgtgacct ggctgcccgc aacatcctcg tcaacagcaa cctgggtctgc 2280
 aaggtgtcgg actttgggct ctacagcttt ctagaggacg atacctcaga cccacacctac 2340
 accagtgcgc tgggcccgaat gatccccatc cgctggacag ccccggaagc catccagtac 2400
 cggaagtcca cctcggccag tgatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggaggtgatg 2460
 tcctatgggg agcggcccta ctgggacatg accaaccagg atgtaataa tgccattgag 2520
 60 caggactatc ggctgccacc gccatggac tgcccagagc ccctgcacca actcatgctg 2580
 gactgttggc agaaggaccg caaccaccgg cccaagttcg gccaaattgt caacacgcta 2640
 gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cgcccccttc ctctggcatc 2700

	aacctgccgc	tgetggaccg	cacgatcccc	gactacacca	gctttaacac	ggtggacgag	2760
	tggctggagg	ccatcaagat	ggggcagtac	aaggagagct	tcgccaatgc	cggcttcacc	2820
	tcctttgacg	tcgtgtctca	gatgatgatg	gaggacattc	tccgggttgg	ggtcactttg	2880
	gctggccacc	agaaaaaat	cctgaacagt	atccaggtga	tgcgggcgca	gatgaaccag	2940
5	attcagtctg	tggagggcca	gccactcgcc	aggaggccac	gggccacggg	aagaaccaag	3000
	cggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcaact	caaacgacgg	aaaaaaaaag	3060
	ggaatgggaa	aaaagaaaac	agatcctggg	agggggcggg	aaatacaagg	aatatttttt	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tgttcttgcg	ggggataa		3168
10	<210> 23						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<400> 23						
	atggccagag	cccgcccgcc	gccgcccgcc	tcgcccgccg	cggggcttct	gccgctgctc	60
	cctccgctgc	tgetgctgcc	gctgctgctg	ctgcccgccg	gctgccgggc	gctggaagag	120
	accctcatgg	acacaaaatg	ggtaacatct	gagttggcgt	ggacatctca	tccagaaagt	180
20	gggtgggaag	aggtagagtgg	ctacgatgag	gccatgaatc	ccatccgcac	ataccaggtg	240
	tgtaatgtgc	gcgagtcaag	ccagaacaac	tggcttcgca	cggggttcat	ctggcggcgg	300
	gatgtgcagc	gggtctacgt	ggagctcaag	ttcactgtgc	gtgactgcaa	cagcatcccc	360
	aacatccccg	gctcctgcaa	ggagaccttc	aacctcttct	actacgaggc	tgacagcgat	420
	gtggcctcag	cctcctcccc	cttctggatg	gagaaccctt	acgtgaaagt	ggacaccatt	480
25	gcacccgatg	agagcttctc	gcggctggat	gccggccgtg	tcaacaccaa	ggtgcgcagc	540
	tttggggcac	tttccaaggc	tggcttctac	ctggccttcc	aggaccaggg	cgcctgcatg	600
	tcgctcatct	ccgtgcgcgc	cttctacaag	aagtgtgcat	ccaccaccgc	aggcttcgca	660
	ctcttccccg	agaccctcac	tggggcgagg	cccacctcgc	tggtcattgc	tcctggcacc	720
	tgcataccta	acgccgtgga	ggtgtcggtg	ccactcaagc	tctactgcaa	cggcgatggg	780
30	gagtggatgg	tgcctgtggg	tgcctgcacc	tgtgccaccg	gccatgagcc	agctgccaaag	840
	gagtcccagt	gccgcccctg	tccccctggg	agctacaagg	cgaagcaggg	agagggggccc	900
	tgcctcccat	gtccccccaa	cagccgtacc	acctccccag	ccgccagcat	ctgcacctgc	960
	cacaataact	tctaccgtgc	agactcggac	tctgcggaca	gtgcctgtac	caccgtgccca	1020
	tctccacccc	gaggtgtgat	ctccaatgtg	aatgaaacct	cactgatcct	cgagtggagt	1080
35	gagccccggg	acctgggtgt	ccgggatgac	ctcctgtaca	atgtcatctg	caagaagtgc	1140
	catgggggctg	gagggggcctc	agcctgctca	cgctgtgatg	acaacgtgga	gtttgtgcct	1200
	cggcagctgg	gcctgtcgga	gccccgggtc	cacaccagcc	atctgctggc	ccacacgcgc	1260
	tacacctttg	aggtagcaggc	ggtcaacggg	gtctcgggca	agagccctct	gccgcctcgt	1320
	tatgcggccg	tgaatatcac	cacaaaccag	gctgccccgt	ctgaagtgcc	cacactacgc	1380
40	ctgcacagca	gctcaggcag	cagcctcacc	ctatcctggg	cacccccaga	gcggcccaac	1440
	ggagtcatcc	tggactacga	gatgaagtac	tttgagaaga	gcgagggcat	cgcctccaca	1500
	gtgaccagcc	agatgaactc	cgtgcagctg	gacgggcttc	ggcctgacgc	ccgctatgtg	1560
	gtccaggctc	gtgcccgcac	agtagctggc	tatgggcagt	acagccgccc	tgccgagttt	1620
	gagaccacaa	gtgagagagg	ctctggggcc	cagcagctcc	aggagcagct	tcccctcatc	1680
45	gtgggctccg	ctacagctgg	gcttgtcttc	gtgggtggctg	tcgtgggtcat	cgctatcgtc	1740
	tgcctcagga	agcagcgaca	cggctctgat	tcggagtaca	cggagaagct	gcagcagtac	1800
	attgctcctg	gaatgaagg	ttatatgtac	ccttttacct	acgaggaccc	taatgaggct	1860
	gttcgggagt	ttgccaagga	gatcgacgtg	tcctgcgtca	agatcgagga	ggtgatcgga	1920
	gctgggggaat	ttgggggaagt	gtgccgtggg	cgactgaaac	agcctggccg	ccgagaggtg	1980
50	tttgtggcca	tcaagacgct	gaagggtggg	tacaccgaga	ggcagcgggc	ggacttccta	2040
	agcgaggcct	ccatcatggg	tcagtttgat	cacccaata	taatccggct	cgagggcggtg	2100
	gtcaccaaaa	gtcggccagt	tatgatectc	actgagttca	tggaaaactg	cgccttgga	2160
	tccttcctcc	ggctcaacga	tgggcagttc	acggctcatc	agctgggtggg	catgttgccg	2220
	ggcattgctg	ccggcatgaa	gtacctgtcc	gagatgaact	atgtgcaccg	cgacctggct	2280
55	gctcgcaaca	tccttgtcaa	cagcaacctg	gtctgcaaag	tctcagactt	tggcctctcc	2340
	cgcttcctgg	aggatgaccc	ctccgatcct	acctacacca	gttccctggg	cgggaagatc	2400
	cccatccgct	ggactgcccc	agaggccata	gcctatcgga	agttcacttc	tgctagtgat	2460
	gtctggagct	acggaattgt	catgtgggag	gtcatgagct	atggagagcg	accctactgg	2520
	gacatgagca	accaggatgt	catcaatgcc	gtggagcagg	attaccggct	gccaccaccc	2580
60	atggactgtc	ccacagcact	gcaccagctc	atgctggact	gctgggtgcg	ggaccggaac	2640
	ctcaggccca	aattctccca	gattgtcaat	acctgggaca	agctcatccg	caatgctgcc	2700
	agcctcaagg	tcattgccag	cgctcagttc	ggcatgtcac	agccccctct	ggaccgcacg	2760

	gtcccagatt	acacaacctt	cacgacagtt	ggtgattggc	tggatgccat	caagatgggg	2820
	cgggtacaagg	agagcttcgt	cagtgcgggg	tttgcattctt	ttgacctggt	ggcccagatg	2880
	acggcagaag	acctgctccg	tattgggggtc	accctggccg	gccaccagaa	gaagatcctg	2940
5	agcagtatcc	aggacatgcg	gctgcagatg	aaccagacgc	tgcctgtgca	ggtctga	2997
	<210> 24						
	<211> 2964						
	<212> DNA						
10	<213> Homo sapiens						
	<400> 24						
	atggagctcc	gggtgctgct	ctgctgggct	tcgttggccg	cagcttttga	agagaccctg	60
	ctgaacacaa	aattggaac	tgctgatctg	aagtgggtga	cattccctca	ggtggacggg	120
15	cagtgggagg	aactgagcgg	cctggatgag	gaacagcaca	gcgtgcgcac	ctacgaagtg	180
	tgtgaagtgc	agcgtgcccc	gggccaggcc	cactggcttc	gcacagggtg	ggtcccacgg	240
	cggggcgccg	tccacgtgta	cgccacgctg	cgcttcacca	tgctcgagtg	cctgtccctg	300
	cctcgggctg	ggcgctcctg	caaggagacc	ttcaccgtct	tctactatga	gagcgatgcg	360
	gacacggcca	cggccctcac	gccagcctgg	atggagaacc	cctacatcaa	ggtggacacg	420
20	gtggccgcg	agcatctcac	ccggaagcgc	cctggggccg	aggccaccgg	gaaggatgaat	480
	gtcaagacgc	tgcgtctggg	accgctcagc	aaggctggct	tctacctggc	cttccaggac	540
	cagggtgcct	gcatggccct	gctatccctg	cacctcttct	acaaaaagtg	cgcccagctg	600
	actgtgaacc	tgactcgatt	cccggagact	gtgcctcggg	agctgggtgt	gcccgtggcc	660
	ggtagctgcg	tggtggatgc	cgtccccgcc	cctggcccca	gccccagcct	ctactgccgt	720
25	gaggatggcc	agtgggccga	acagccggtc	acgggctgca	gctgtgctcc	ggggttcgag	780
	gcagctgagg	ggaacaccaa	gtgccgagcc	tgtgccagg	gcaccttcaa	gcccctgtca	840
	ggagaagggg	cctgccagcc	atgccagcc	aatagccact	ctaaccacat	tggatctgcc	900
	gtctgccagt	gccgcgtcgg	ggacttccgg	gcacgcacag	acccccgggg	tgcaccctgc	960
	accacccctc	cttcggctcc	gcggagcgtg	gtttcccgcc	tgaacggctc	ctccctgcac	1020
30	ctggaatgga	gtgccccctt	ggagtctggt	ggccgagagg	acctcaccta	cgccctccgc	1080
	tgccgggagt	gccgaccggg	aggctcctgt	gcgccctgcg	ggggagacct	gacttttgac	1140
	cccggccccc	gggacctggg	ggagccctgg	gtgggtgggtc	gagggctacg	tccggacttc	1200
	acctatacct	ttgaggtcac	tgcattgaac	ggggatatct	ccttagccac	ggggcccgtc	1260
	ccattttgagc	ctgtcaatgt	caccactgac	cgagagggtac	ctcctgcagt	gtctgacatc	1320
35	cgggtgacgc	ggtcctcacc	cagcagcttg	agcctggcct	gggctgttcc	ccgggcaccc	1380
	agtggggcgt	ggctggacta	cgaggtcaaa	taccatgaga	agggcgccga	gggtcccagc	1440
	agcgtgcggg	tccatgaagac	gtcagaaaac	cgggcagagc	tgccgggggt	gaagcgggga	1500
	gccagctacc	tggtgcaggt	acgggcgcgc	tctgaggccg	gctacggggc	cttcggccag	1560
	gaacatcaca	gccagaccca	actggatgag	agcgagggtc	ggcgggagca	gctggccctg	1620
40	atttgcggga	cggcagtcgt	gggtgtggtc	ctggctcctg	tggtcattgt	ggtcgcagtt	1680
	ctctgcctca	ggaagcagag	caatgggaga	gaagcagaat	attcggacaa	acacggacag	1740
	tatctcatcg	gacatggtac	taaggtctac	atcgacccct	tcacttatga	agaccctaata	1800
	gaggctgtga	gggaatttgc	aaaagagatc	gatgtctcct	acgtcaagat	tgaagagggtg	1860
	attggtgcag	gtgagtttgg	cgaggtgtgc	cgggggcggc	tcaaggcccc	agggagaag	1920
45	gagagctgtg	tggcaatcaa	gaccctgaag	ggtggctaca	cggagcggca	gcggcgtgag	1980
	tttctgagcg	aggcctccat	catgggccag	ttcgagcacc	ccaatatcat	ccgcctggag	2040
	ggcgtgggtca	ccaacagcat	gcccgtcatg	attctcacag	agttcatgga	gaacggcgcc	2100
	ctggactcct	tcttgcgggt	aaacgacgga	cagttcacag	tcatccagct	cgtgggcatg	2160
	ctgcggggca	tcgcctcggg	catgcgggtac	cttgccgaga	tgagctacgt	ccaccgagac	2220
50	ctggctgctc	gcaacatcct	agtcaacagc	aacctcgtct	gcaaagtgtc	tgactttggc	2280
	ctttcccgat	tcttggagga	gaactcttcc	gatcccacct	acacgagctc	cctgggagga	2340
	aagattccca	tccgatggac	tgccccggag	gccattgcct	tccggaagtt	cacttccgcc	2400
	agtgatgcct	ggagttacgg	gattgtgatg	tgggaggtga	tgtcatttgg	ggagaggccg	2460
	tactgggaca	tgagcaatca	ggacgtgatc	aatgccattg	aacaggacta	ccggctgccc	2520
55	ccgccccag	actgtcccac	ctccctccac	cagctcatgc	tggactgttg	gcagaaagac	2580
	cggaatgcc	ggccccgctt	ccccagggtg	gtcagcgccc	tggacaagat	gatccggaac	2640
	cccggcagcc	tcaaaatcgt	ggcccgggag	aatggcgggg	cctcacaccc	tctcctggac	2700
	cagcggcagc	ctcactactc	agcttttggc	tctgtgggcg	agtggcttcg	ggccatcaaa	2760
	atgggaagat	acgaagcccc	tttcgcagcc	gctggctttg	gctccttcga	gctgggtcagc	2820
60	cagatctctg	ctgaggacct	gctccgaatc	ggagtcactc	tggcgggaca	ccagaagaaa	2880
	atcttggcca	gtgtccagca	catgaagtcc	caggccaagc	cgggaacccc	gggtgggaca	2940
	ggaggaccgg	ccccgcagta	ctga				2964

5 <210> 25
 <211> 1041
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 10 <300>
 <302> ephrin-B1
 <310> NM004429

 <400> 25
 atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60
 ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
 15 aaccccaagt tcctgagtgg gaagggttg gtgatctatc cgaaaattgg agacaagctg 180
 gacatcatct gcccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
 gtgcggcctg agcaggcagc tgccctgtagc acagtctctg accccaacgt gttgggtcacc 300
 tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360
 tacatggggc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
 20 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
 atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
 cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac aggcccttgg tagtcggggc 600
 tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660
 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
 25 ttccgcgctg tcggtgccgg ttgcgtcctc ttccctgctc tcatcatctt cctgacggtc 780
 ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgccctc 840
 tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900
 gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaagggtg 960
 agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgccccca gagcccggcg 1020
 30 aacatctact acaaggctctg a
 1041

 35 <210> 26
 <211> 1002
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 40 <400> 26
 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggttttatgc 60
 agaactgcga tttccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctcgaactcc 120
 aaattttctac ctggacaagg actggtacta taccacacaga taggagacaa attggatatt 180
 45 atttgcccca aagtggactc taaaactggt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240
 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
 tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
 ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaattggg 420
 tctttggagg gcctggataa ccaggagggg ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagtctt gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
 50 agacgtccag aactagaagc tgggtacaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600
 aaaccaaadc caggttctag cacagacggc aacagcggcg gacattcggg gaacaacatc 660
 ctccggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcacat cttcatcgtc 720
 atcatcatca cgctgggtgg cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780
 ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc acactggcca caccgaagcg cagcggcaac 840
 55 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgttaa ggactgcgga cagcgtcttc 900
 tgccctcact acgagaaggc cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960
 atgccccgcg agagcccggc gaacatttac tacaaggctc ga
 1002

 60 <210> 27
 <211> 1023
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

```

5 atgggggcccc cccattcttg gcccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
  gttttggggc tgggtgtctg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggcgaataag 120
  aggttccagg cagaggggtg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
  ctctgcccc gggcccggcc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
  ctgtacctgg taggggggtg tcaggggccg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
  cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaata tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
  tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggagc gtgtgtgcct aaccagaggc 480
  atgaaggtgc ttctccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
  gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
  gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga aggccccctg 660
15 cccctccca gcatgcctgc agtggctggg gcagcagggg ggctggcgct gctcttgctg 720
  ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcggagac ggcgggcca gccttcggag 780
  agtcgccacc ctggtcctgg ctccctcggg aggggagggc ctctgggcct ggggggtgga 840
  ggtgggatgg gacctcggga ggctgagcct ggggagctag ggatagctct gcgggggtggc 900
  ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggtg ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
  tga 1023

```

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

```

35 atgccgcgcg ctccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
  gtgctgccgc tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctgggtgcag 120
  cgcggggacc cggcggcttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctgggtgtg cgtgccctgg 180
  gacgcacggc cgcctcccgc cgcctccctc ttccgccagg tgctctgctt gaaggagctg 240
  gtggcccagag tgctgcagag gctgtgcgag cgcggcgcga agaactgtgt ggccttcggc 300
  ttccgcgctg tggacggggc ccgcgggggg ccccccagag ccttcaccac cagcgtgcgc 360
40 agctacctgc ccaacacggt gaccgacgca ctgcggggga gcggggcgct ggggctgctg 420
  ctgcgccgcg tgggcgacga cgtgctggtt cacctgctgg cacgctgcgc gctctttgtg 480
  ctggtggctc ccagctgcgc ctaccaggtg tgccggccgc cgctgtacca gctcggcgct 540
  gccactcagg cccggcccc cccacacgct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
  cgggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggc gcgggggagc tgccagccga agtctgccgt tgcccaagag gccagggcgt 720
  ggcgctgccc ctgagccgga gcggacgccc gttgggcagg ggtcctgggc ccacccgggc 780
  aggacgcgtg gaccgagtga ccgtggtttc tgtgtggtgt cacctgccag acccgccgaa 840
  gaagccacct ctttgagggg tgcgtctctt ggcacgcgc actcccacc atccgtgggc 900
  cgcagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cacgtccctg ggacacgcct 960
50 tgtcccccg tgtacgccga gaccaagcac ttctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
  ctgcggccct ccttcctact cagctctctg aggccagcc tgactggcgc tcggaggctc 1080
  gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc cagggtgccc 1140
  cgctgcccc agcgtactg gcaaatgcgg ccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
  gcgcagtgcc cctacggggg gctcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgccggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag cccagggcct ctgtggcggc ccccgaggag 1320
  gaggacacag acccccgtcg cctggtgcag ctgctccgcc agcacagcag cccctggcag 1380
  gtgtacggct tcgtgcgggc ctgcctgcgc cggctggtgc cccagggcct ctggggctcc 1440
  aggcacaacg aacgccgctt cctcaggaac accaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500
  gccaaactct cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tgccggactg cgcttggtg 1560
60 cgcaggagcc caggggttgg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
  ctggccaagt tcctgcactg gctgatgagt gtgtacgtcg tcgagctgct caggctcttc 1680
  ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct tttctaccg gaagagtgtc 1740

```


	atggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagt	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atgggtggtg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtgtttggag	aaatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcaggaa	atttagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acagggttct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtgga	360
	attggtgctg	gggtgctggt	tgctgcttac	attcaggttt	catttttggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctggtttg	atgtgcacga	tggtggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atttacacgt	ggttggaagc	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtcctg	ttcttggact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcatttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatatct	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaac	cagataatat	taagggaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggtctgaacc	tgaagggtgca	gagtgggcag	1260
	acggtggccc	tggttggaag	cagtggctgt	gggaagagca	caacagtcca	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacacaga	ggggatggtc	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcattggt	gtggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccatagac	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctgggtg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgggtggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccaaagatc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcagggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggtcggacc	1740
30	accattgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctggtttc	1800
	gatgatggag	tcatttgtgga	gaaaggaaat	catgatgaac	tcatgaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaattgatc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttgttggtg	tatttttgtg	cattataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgatc	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttcactatt	gtttctagcc	2280
	cttggaatta	tttcttttat	tacatttttc	cttcagggtt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttggtttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tatagggttc	aggcttgctg	taattaccca	gaatatagca	2520
	aatcttgga	caggaataat	tatatccttc	atctatggtt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	tacccatcat	tgcaatagca	ggagttggtg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttcttttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggtaccata	cagaaactct	ttgaggaaag	cacacatctt	tgggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatatt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttggtgg	cacataaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagtatt	ttcagctgtt	2940
50	gtcttttggtg	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagcccacat	catcatgatc	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgcc	gaacacattg	gaaggaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccacccgacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgtg	ggaagagcac	agtggccag	3240
55	ctcctggagc	ggttctacga	ccccttggca	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgagca	cacctgggca	tcgtgtccca	ggagcccatc	3360
	ctgtttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtggtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaggag	gccaacatac	atgccttcat	cgagtcaactg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaaggaactc	agctctctgg	tggccagaaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttggt	agacagcctc	atattttgct	tttgatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatac	agaaagtga	aaggttgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcac	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
gcacagaaag gcatctatatt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232

<400> 31
15 atgggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgac gtgcgcttgt gggaagaagg agaagagctg 180
gagctggttg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300
20 ggcaactctg gccgggctgt cacctattcc cgaagccgtt acctcgaatg catttcctgt 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgaccac tggatccagg aaggtgaaga agggcgcca 480
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttcccg gctgcccggg ctccaatggt 540
ttccacaaca acgacacctt ccacttcctg aaatgctgca acaccaccaa atgcaacgag 600
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca cccatggatg ctctcttgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact cacgaaccga aaaaccaaag ctatatggta 780
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgcca catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctcctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900
30 cagtaccgca gtggggctgc tcctcagcct ggccctgccc atctcagcct caccatcacc 960
ctgctaataga ctgccagact gtggggaggg actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020
cctctctgcc ctggctggat ccgggggacc cttttgccct tcctcggct cccagcccta 1080
cagacttgct gtgtgacctc aggccagtgt gccgacctct ctgggcctca gttttcccag 1140
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200
35 cgtgggcca tgggagagct cttgttatta ttaatatgt tgccgctgtt gtgttgtgtg 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318

40 <210> 32
<211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45 <300>
<302> Bak
<310> U16811

<400> 32
50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagttcc agaccatgtt gcagcacctg 300
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgtttgag 360
55 agtggcatca attggggccg tgtgggtggct cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgcctt cgtggctgac 480
ttcatgctgc atcactgcat tgcccgggtg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatggctc catcctgaac gtgctgggtg ttctgggtgt ggttctgttg 600
ggccagtttg tggtagaag attcttcaaa tcatga 636

60

<210> 33

<211> 579
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> Bax alpha
 <310> L22473

<400> 33
 10 atggacgggt ccggggagca gcccagaggg ggggggcccc ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 15 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480
 ctccctctct actttgggac gcccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcgggagtg 540
 ctccaccgct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

20
 <210> 34
 <211> 657
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Bax beta
 <310> L22474

30 <400> 34
 atggacgggt ccggggagca gcccagaggg ggggggcccc ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 35 gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480
 40 ctccctcaagc ctccctaccc ccaccaccgc gccctacca cgcgccctgc cccaccgtcc 540
 ctgccccccg ccactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgccct 600
 ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt tttccttacg tgtctga 657

45 <210> 35
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> Bax delta
 <310> U19599

<400> 35
 55 atggacgggt ccggggagca gcccagaggg ggggggcccc ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcaggggatg attgccgccg tggacacaga ctccccccga 120
 gaggtctttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggccgg 180
 gttgtcgccc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggccctgtg caccaagggtg 240
 ccggaactga tcagaaccat catgggctgg acattggact tcctccggga gcggctgttg 300
 60 ggctggatcc aagaccaggg tgggtgggac ggcctcctct cctacttttg gacgcccacg 360
 tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420
 aagatgggct ga 432

5 <210> 36
 <211> 495
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> Bax epsolin
 <310> AF007826

15 <400> 36
 atggacgggt ccgggggagca gcccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcaggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggacccggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ctggcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
 20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
 aggtgccgga actga 495

25 <210> 37
 <211> 582
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> bcl-w
 <310> U59747

35 <400> 37
 atggcgaccc cagcctcggc cccagacaca cgggctcttg tggcagactt tgtaggttat 60
 aagctgaggg agaagggtta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120
 ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgcacc 180
 ttctctgate tggcggtcca gctgcatgtg accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240
 caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
 gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actggtggga 360
 40 caagtgcagg agtggatggt ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
 agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcgg 480
 cgtctgcggg aggggaactg ggcctcagtg aggacagtgc tgacgggggc cgtggcactg 540
 ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

45 <210> 38
 <211> 2481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> HIF-alpha
 <310> U22431

55 <400> 38
 atggagggcg ccggcggcgc gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
 aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
 gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcata ttgataaggc ctctgtgatg 180
 aggcttacca tcagctattt gcgtgtgagg aaacttcttg atgctggtga tttggatatt 240
 60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatattga aagccttgga tggttttgtt 300
 atggtttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataattgtgaa caaatacatg 360
 ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

5	catgaggaaa	tgagagaaat	gcttacacac	agaaatggcc	ttgtgaaaaa	gggtaaagaa	480
	caaaacacac	agcgaagctt	ttttctcaga	atgaagtgtg	ccctaactag	ccgaggaaga	540
	actatgaaca	taaagtctgc	aacatggaag	gtattgcact	gcacaggcca	cattcacgta	600
	tatgatacca	acagtaacca	acctcagtgt	gggtataaga	aaccacctat	gacctgcttg	660
	gtgctgattt	gtgaacccat	tcctcaccca	tcaaatattg	aaattccttt	agatagcaag	720
	actttcctca	gtcgacacag	cctggatatg	aaattttctt	attgtgatga	aagaattacc	780
	gaattgatgg	gatatgagcc	agaagaactt	ttaggccgct	caatttatga	atattatcat	840
	gctttggact	ctgatcatct	gaccaaact	catcatgata	tgtttactaa	aggacaagtc	900
	accacaggac	agtacaggat	gcttgccaaa	agagggtggat	atgtctgggt	tgaaactcaa	960
10	gcaactgtca	tatataacac	caagaattct	caaccacagt	gcattgtatg	tgtgaattac	1020
	gttgtgagtg	gtattattca	gcacgacttg	attttctccc	ttcaacaaac	agaatgtgtc	1080
	cttaaaccgg	ttgaatcttc	agatatgaaa	atgactcagc	tattcaccaa	agttgaatca	1140
	gaagatacaa	gtagcctctt	tgacaaactt	aagaaggaaac	ctgatgcttt	aactttgctg	1200
	gccccagccg	ctggagacac	aatcatatct	ttagattttg	gcagcaacga	cacagaaact	1260
15	gatgaccagc	aacttgagga	agtaccatta	tataatgatg	taatgctccc	ctcacccaac	1320
	gaaaaattac	agaatataaa	tttggcaatg	tctccattac	ccaccgctga	aacgccaaag	1380
	ccacttcgaa	gtagtgctga	ccctgcactc	aatcaagaag	ttgcattaaa	attagaacca	1440
	aatccagagt	cactggaact	ttcttttacc	atgccccaga	ttcaggatca	gacacctagt	1500
	ccttccgatg	gaagcactag	acaaagttca	cctgagccta	atagtcccag	tgaatattgt	1560
20	ttttatgtgg	atagtgatat	ggtcaatgaa	ttcaagttgg	aattggtaga	aaaacttttt	1620
	gctgaagaca	cagaagcaaa	gaacccattt	tctactcagg	acacagattt	agacttggag	1680
	atgttagctc	cctatatccc	aatggatgat	gacttccagt	tacgttcctt	cgatcagttg	1740
	tcaccattag	aaagcagttc	cgcaagccct	gaaagcgcaa	gtcctcaaag	cacagttaca	1800
	gtattccagc	agactcaaat	acaagaacct	actgctaata	ccaccactac	cactgccacc	1860
25	actgatgaat	taaaaacagt	gacaaaagac	cgtatggaag	acattaaaat	attgattgca	1920
	tctccatctc	ctacccacat	acataaagaa	actactagt	ccacatcatc	accatataga	1980
	gataactcaa	gtcggacagc	ctcaccaaac	agagcaggaa	aaggagtcat	agaacagaca	2040
	gaaaaatctc	atccaagaag	ccctaacgtg	ttatctgtcg	ctttgagtca	aagaactaca	2100
	gttccctgag	aagaactaaa	tccaaagata	ctagctttgc	agaatgctca	gagaaagcga	2160
30	aaaatggaac	atgatggttc	actttttcaa	gcagtaggaa	ttggaacatt	attacagcag	2220
	ccagacgatc	atgcagctac	tacatcactt	tcttggaaac	gtgtaaaagg	atgcaaactc	2280
	agtgaacaga	atggaatgga	gcaaaagaca	attattttaa	taccctctga	tttagcatgt	2340
	agactgctgg	ggcaatcaat	ggatgaaagt	ggattaccac	agctgaccag	ttatgattgt	2400
	gaagttaatg	ctcctataca	aggcagcaga	aacctactgc	aggggtgaaga	attactcaga	2460
35	gctttggatc	aagttaactg	a				2481

40 <210> 39
 <211> 481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> ID1
 <310> X77956

50	<400> 39	atgaaagtgc	ccagtggcag	caccgccacc	gccgccgcgg	gccccagctg	cgcgctgaag	60
		gccggcaaga	cagcgagcgg	tgccggcgag	gtgggtgcgt	gtctgtctga	gcagagcgtg	120
		gccatctcgc	gctgccgggg	cgccggggcg	cgctgcctg	ccctgctgga	cgagcagcag	180
		gtaaactgtc	tgctctacga	catgaacggc	tggtactcac	gcctcaagga	gctgggtgcc	240
		accctgcccc	agaaccgcaa	ggtgagcaag	gtggagattc	tccagcacgt	catcgactac	300
		atcagggacc	ttcagttgga	gctgaactcg	gaatccgaag	ttgggacccc	cgggggcccga	360
		gggctgccgg	tccgggctcc	gctcagcacc	ctcaacggcg	agatcagcgc	cctgacggcc	420
55		gaggcggcat	gcgttcctgc	ggacgatcgc	atcttgtgtc	gctgaatggg	gaaaaaaaaa	480
		a						481

60 <210> 40
 <211> 110
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ID2B
<310> M96843

5

<400> 40
tgaaagcctt cagtcccgtg aggtccatta ggaaaaacag cctggttgac caccgcctgg 60
gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41
<211> 486
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15

<300>
<302> ID4
<310> Y07958

20

<400> 41
atgaaggcgg tgagcccggg gcgcccctcg ggccgcaagg cgccgtcggg ctgcggcggc 60
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
gcggcgggcg cggcgggcgg agcgcgctgt aaggcgggcg aggcggcggc cgacgagccg 180
gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctggtgccc 240
25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg caccgcggcc tgctgaggca gccaccaccg 360
ccgcgcgcgc cacaccaccc ggccgggacc tgtccagccg cgccgcgcgc gaccccgctc 420
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
cgctga 486

30

<210> 42
<211> 462
<212> DNA
35 <213> Homo sapiens

<300>
<302> IGF1
<310> NM000618

40

<400> 42
atgggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttattttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60
aaggtgaaga tgcacacccat gtcctcctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctggtggat 180
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagccac agggatatggc 240
tccagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaaagtc agctcgctct 360
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43
<211> 591
<212> DNA
55 <213> Homo sapiens

<300>
<302> PDGFA
<310> NM002607

60

<400> 43
atgaggacct tggcttgccct gctgctcctc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgaggtgacg gagaggctgg cccgcagtcg gatccacagc 120
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccagagaa gcggcccctg 240
 cccattcgga ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 5 gtcatttacg agattcctcg gagtcaggtc gacccacgt ccgccaactt cctgatctgg 360
 cccccgtgcg tggaggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aagggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480
 aagccaaaat taaaagaagt ccaggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgcctgcgcg 540
 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgaggtg a 591
 10

<210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568
 20

<400> 44
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatggtgaa atgctggaac 60
 agtgagccgg agaagagacc ctctttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gaggtagcat 180
 25 cctgctgtgg cacgcatgcg tgtggactca gacaatgcat acattggtgt cacctacaaa 240
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtggtctgg atgagcagag actgagcgtc 300
 gacagtggct acatcattec tctgcctgac attgaccctg tccctgagga ggaggacctg 360
 ggcaagagga acagacacag ctgcagagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
 agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tcctgtaa 528

<210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790

<400> 45
 atgcggcttc cgggtgcat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
 ctctgtttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcca 120
 45 gagcttgtcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccgggtg 180
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagccccca caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240
 ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
 acccacaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcggg aacggctcta catctttgtg 360
 ccagatccca ccgtgggctt cctcccta at gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480
 cacgagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggaggtggat 600
 tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
 gtgcagactg tgggtccgcca gggtgagaac atcacctca tgtgcattgt gatcggaat 720
 55 gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggcggct ggtggagccg 780
 gtgactgact tcctcttggg tatgccttac cacatccgct ccatcctgca catccccagt 840
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgat gaatgaccat 900
 caggatgaaa aggccatcaa catcacctgt gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960
 gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
 60 gaggcctacc caccgcccac tgcctgtggg ttcaaagaca accgcaccct gggcgactcc 1080
 agcgtggtgc aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccgggta tgtgtcagag 1140
 ctgacactgg ttcgcgtgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

		gaggatgctg	aggtccagct	ctccttccag	ctacagatca	atgtccctgt	cagagtgctg	1260
		gagctaagt	agagccaccc	tgacagtggg	gaacagacag	tccgctgtcg	tggccggggc	1320
		atgccccagc	cgaacatcat	ctgggtctgcc	tgacagagacc	tcaaaagggtg	tccacgtgag	1380
		ctgccgcca	cgctgctggg	gaacagttcc	gaagaggaga	gccagctgga	gactaacgtg	1440
5		acgtactggg	aggaggagca	ggagtttgag	gtggtgagca	cactgcgtct	gcagcacgtg	1500
		gatcggccac	tgtcgggtgcg	ctgcacgctg	cgcaacgctg	tgggccagga	cacgcaggag	1560
		gtcatcgtgg	tgccacactc	cttgcccttt	aagggtgggtg	tgatctcagc	catcctggcc	1620
		ctggtgggtgc	tcaccatcat	ctcccttata	atcctcatca	tgctttggca	gaagaagcca	1680
		cgttacgaga	tccgatggaa	ggtgattgag	tctgtgagct	ctgacggcca	tgagtacatc	1740
10		tacgtggacc	ccatgcagct	gccctatgac	tccacgtggg	agctgcccg	ggaccagctt	1800
		gtgctgggac	gcaccctcgg	ctctggggcc	tttgggcagg	tggtggaggc	cacggttcat	1860
		ggcctgagcc	attttcaagc	cccaatgaaa	gtggccgtca	aaaatgctta	a	1911
15		<210> 46						
		<211> 1176						
		<212> DNA						
		<213> Homo sapiens						
20		<300>						
		<302> TGFbeta1						
		<310> NM000660						
		<400> 46						
25		atgccgccct	cggggtgcg	gctgctgccg	ctgctgctac	cgctgctgtg	gctactgggtg	60
		ctgacgcctg	gcccgcgggc	cgcgggacta	tccacctgca	agactatcga	catggagctg	120
		gtgaagcgga	agcgcaccca	ggccatccgc	ggccagatcc	tgtccaagct	gcggctcgcc	180
		agccccccga	gccagggggga	ggtgccgccc	ggcccgtgc	cagaggccgt	gctcgccctg	240
		tacaacagca	cccgcgaccg	ggtggccggg	gagagtgcag	aaccggagcc	cgagcctgag	300
30		gccgactact	acgccaagga	ggtcaccgcg	gtgctaattg	tggaaaccca	caacgaaatc	360
		tatgacaagt	tcaagcagag	tacacacagc	atataatgt	tcttcaacac	atcagagctc	420
		cgagaagcgg	tacctgaacc	cgtgttgctc	tcccgggcag	agctgcgtct	gctgaggagg	480
		ctcaagttaa	aagtggagca	gcacgtggag	ctgtaccaga	aatacagcaa	caattcctgg	540
		cgatacctca	gcaaccggct	gctggcacc	agcgactcgc	cagagtgggt	atcttttgat	600
35		gtcaccggag	ttgtgcggca	gtggttgagc	cgtggagggg	aaattgaggg	ctttcgccct	660
		agcgcccact	gctcctgtga	cagcagggat	aacacactgc	aagtggacat	caacgggttc	720
		actaccggcc	gccgaggtga	cctggccacc	attcatggca	tgaaccggcc	tttcctgctt	780
		ctcatggcca	ccccgctgga	gagggcccag	catctgcaaa	gctcccggca	ccgccgagcc	840
		ctggacacca	actattgctt	cagctccacg	gagaagaact	gctgcgtgcg	gcagctgtac	900
40		attgacttcc	gcaaggacct	cggctggaag	tggatccacg	agcccaaggg	ctaccatgcc	960
		aactttctgc	tcgggccctg	cccctacatt	tggagcctgg	acacgcagta	cagcaaggctc	1020
		ctggccctgt	acaaccagca	taaccggggc	gcctcggcgg	cgccgtgctg	cgtgccgcag	1080
		gcgctggagc	cgctgcccac	cgtgtactac	gtggggccgc	agcccaaggt	ggagcagctg	1140
		tccaacatga	tcgtgcgctc	ctgcaagtgc	agctga			1176
45		<210> 47						
		<211> 1245						
		<212> DNA						
50		<213> Homo sapiens						
		<300>						
		<302> TGFbeta2						
		<310> NM003238						
55		<400> 47						
		atgcactact	gtgtgctgag	cgcttttctg	atcctgcata	tggtcacggg	cgcgctcagc	60
		ctgtctacct	gcagcacact	cgatatggac	cagttcatgc	gcaagaggat	cgaggcgatc	120
		cgcgggcaga	tcctgagcaa	gctgaagctc	accagtcccc	cagaagacta	tcctgagccc	180
60		gaggaagtcc	ccccggagg	gatttccatc	tacaacagca	ccagggactt	gctccaggag	240
		aaggcgagcc	ggaggggcgg	cgcctgcgag	cgcgagagga	gcgacgaaga	gtactacgcc	300
		aaggagggtt	acaaaataga	catgccgccc	ttcttcccc	ccgaaaatgc	catcccggcc	360

```

actttctaca gaccctactt cagaattggt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtctttcgtt tgcagaaccc aaaagccaga 480
gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
5 ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
aaaataagct tacactgtcc ctgctgcaact tttgtaccat ctaataatta catcatccca 720
aataaaaagt aagaactaga agcaagattt gcaggatttg atggcacctc cacatatacc 780
agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact aggaaaaaaa acagtgggaa gaccccat 840
ctcctgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcggaag 900
10 aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtggaat ggatacacga acccaaagg 1020
tacaatgcca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
agcagggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tccttgctgc 1140
gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200
15 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

```

```

<210> 48
<211> 1239
20 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> TGFbeta3
25 <310> XM007417

```

```

<400> 48
atgaagatgc acttgcaaag ggctctggtg gtcctggccc tgctgaactt tgccacggtc 60
agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagagggtg 120
30 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctcaggctca ccagccccc tgagccaacg 180
gtgatgaccc acgtccccta tcaggctctg gccctttaca acagcaccgg ggagctgctg 240
gaggagatgc atgggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300
tatgccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360
gctgtctgcc ctaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcagtggag 420
35 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgcgggtgcc caaccccagc 480
tctaagcggg atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgcccacac ggggcactgc cgagtggctg 600
tccttttgatg tcaactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
40 aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
cgtggagatc tggggcgctt caagaagcag aaggatcacc acaaccctca tctaatactc 840
atgatgattc cccacacacc gctcgacaac ccgggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
45 gccaaactct gctcaggccc ttgcccatc ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
gtgctgggac tgtacaacac tctgaaccct gaagcatctg cctcgcttgc ctgctgccc 1140
caggacctgg agcccctgac catcctgtac tatgttggga ggacccccaa agtggagcag 1200
ctctccaaca tgggtggtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

```

```

50 <210> 49
    <211> 1704
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

55 <300>
    <302> TGFbetaR2
    <310> XM003094

```

```

60 <400> 49
atggggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc 60
gccagcacga tcccaccgca cgttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcactgac 120

```


5	aacaacggtg tgtgacaacc caggaagtct tgccatgacc tgcattatga gatgagtgc ttgctagtca tctgtcatca tgggaaaccg gaagatgacc ctgctgcccc gccaagctga tatgaggagt catgagaaca tactggctga gtcatcagct ctccacagtg aagagctcca tccctgcgct actgcaagat tccttcaagc tgtaatgcag caccctgtg cccagcttct tgggaccacg ctggagcatc ggctccctaa	cagtcaagtt agaaatcctg gtgtggctgt ccaagctccc aggaaaaaaa atgacaacat tatttcaagt tcatcttcta gcaagacgcg gctctgacat ttgagctgga agcagaacac atgcctcttg tactccagtt tcaccgcctt gggaggacct atcacactcc atatcctcgt tggaccctac acatggctcc agaccgatgt tgggagaagt tcgaaagcat ggctcaacca acccagaggc tggacaggct acactaccaa	tccacaactg catgagcaac atggagaaa ctaccatgac aaagcctggt catcttctca gacaggcatc ctgctaccgc gaagctcatg cagctccacg caccctgggt ttcagagcag gaagacagag cctgacggct ccacgccaag gcgcaagctg atgtgggagg gaagaacgac tctgtctgtg agaagtccta ctactccatg aaaagattat gaaggacaac ccagggcac ccgtctcaca ctcggggagg atag	tgtaaaat tgcagcatca aatgacgaga tttattctgg gagactttct gaagaatata agcctcctgc gttaaccggc gagttcagcg tgtgccaaca gggaaaggct tttgagacag aaggacatct gaggagcgga ggcaacctac ggcagctccc cccaagatgc ctaacctgct gatgacctgg gaatccagga gctctggtgc gagcctccat gtgttgagag cagatggtgt gcccagtggt agctgctcgg	gtgatgtgag cctccatctg acataacact aagatgctgc tcatgtgttc acaccagcaa caccactggg agcagaagct agcactgtgc acatcaacca gctttgctga tggcagtcaa tctcagacat agacggagtt aggagtacct tcgcccgggg ccatcgtgca gcctgtgtga ctaacagtgg tgaatttgga tctgggaaat ttggttccaa atcgagggcg gtgagacgtt tggcagaacg aggagaagat	atthttccacc tgagaagcca agagacagtt ttctccaaag ctgtagctct tcctgacttg agttgccata gagttcaacc catcatcctg caacacagag ggtctataag gatctttccc caatctgaag ggggaaacaa gacgcggcat gattgctcac cagggacctc ctttgggctt gcagggtggga gaatgttgag gacatctcgc ggtgcgggag accagaaatt gactgagtg cttcagtgag tcctgaagac	180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140 1200 1260 1320 1380 1440 1500 1560 1620 1680 1704
30	<p><210> 50 <211> 609 <212> DNA <213> Homo sapiens</p>						
35	<p><300> <302> TGFbeta3 <310> XM001924</p>						
40	<p><400> 50</p>						
45	atgtctcatt agtcccaaga tttgtcttca tgtacgaaga tgcacctcgc aagccccttg gaaccaaatt attgcgtttg tctcacacag aacagcagtg acggcctag	acaccattat gagtgcactt agcctgtctt tggagaagca tggacgcctc ctgtgatcca caatttctcc cagcctttgt gggagacagc ctgcccacag	tgagaatatt tcctatcccc caacacctca cccccagaag gataatctgg ccatgaagca accaattttc gatcggagca aggaaggcag catcgggcag	tgtcctaaag caagctgaca ctgctctttc ttgcctaagt gccatgatgc gaatctaaag catggtctgg ctcctgacgg caagtcccca acgcagagca	atgaatctgt tggataagaa tacagtgtga gtgtgcctcc agaataagaa aaaaagggtc acaccctaac gggccttggt cctccccgcc cgccttgctc	gaaattctac gcgattcagc gctgacgctg tgacgaagcc gacgttcact aagcatgaag cgtgatgggc gtacatctat agcctcggaa cagcagcagc	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 609
55	<p><210> 51 <211> 3633 <212> DNA <213> Homo sapiens</p>						
60	<p><300> <302> EGFR <310> X00588</p>						
	<p><400> 51</p>						

	atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccg	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagtt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcage	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgagggtg	180
	gtccttggga	atlttgaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgccttagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaacc	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcattggcg	cgtgcgggtc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtccagcag	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	acaaaaatca	tctgtgcccc	gcagtgtctc	660
	gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgtgc	tgcaggctgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccagaggga	aatacagctt	tggtgccacc	tgcgtgaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tgtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
	ggtattgggtg	aattttaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtgg	cgatctccac	atcctgccgg	tggcatttag	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
	atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aatcatacag	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgcagtc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataaatt	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aacccaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcca	tgccttgtgc	tcccccgagg	gctgctgggg	cccggagccc	1560
	agggactgcg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcaggg	aatgctgtga	caagtgcaag	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccaccca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgcacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggccccccac	tgcgtcaaga	cctgcccggc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaca	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgcgc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggctctt	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggccc	tectcttgct	gctggtgggtg	1980
	gccctgggga	tcggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgctgcgg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
	ggtgcgttcg	gcacggtgta	taagggaact	tggatcccag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
	cccgtcgcta	tcaagggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgcccgcct	gctgggcatc	2340
40	tgcctcacct	ccaccgtgca	actcatcacg	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagttac	tgtcactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgcaaagg	gcatgaacta	cttggaggac	cgtcgcttgg	tgcaccgcga	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tgggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
45	ctgctgggtg	cgggaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
	atggcatttg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgatgt	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tcgccccaaag	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	acccccagcg	ctaccttgct	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccg	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagctc	tctgagtgca	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcat	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccac	3180
	aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgcctt	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttcct	cccagtgctt	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaaagg	3300
	cccgtgggt	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcgcccagc	3360
	agagacccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccg	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
60	gccaagccaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52
<211> 3768
<212> DNA
5 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ERBB2
<310> NM004448

10 <400> 52

atggagctgg	cggccttgtg	ccgctggggg	ctcctcctcg	ccctcttgcc	ccccggagcc	60
gcgagcacc	aagtgtgcac	cggcacagac	atgaagctgc	ggctccctgc	cagtcccag	120
acccacctg	acatgctccg	ccacctctac	cagggtgccc	aggtggtgca	gggaaacctg	180
15 gaactcacct	acctgcccac	caatgccagc	ctgtccttcc	tgcaggatat	ccaggaggtg	240
cagggtctacg	tgtcatcgc	tcacaaccaa	gtgaggcagg	tcccactgca	gaggctgcgg	300
attgtgctgag	gcacccagct	ctttgaggac	aactatgccc	tggcctgtct	agacaatgga	360
gacccgctga	acaataccac	ccctgtcaca	ggggcctccc	caggaggcct	gcgggagctg	420
cagcttcgaa	gcctcacaga	gatcttgaaa	ggagggtctt	tgatccagcg	gaacccccag	480
20 ctctgctacc	aggacacgat	tttgtggaag	gacatcttcc	acaagaacaa	ccagctggct	540
ctcacactga	tagacaccaa	ccgctctcgg	gcctgccacc	cctgttctcc	gatgtgtaag	600
ggctcccgc	gctggggaga	gagttctgag	gattgtcaga	gcctgacgcg	cactgtctgt	660
gccggtggct	gtgcccgc	caaggggcca	ctgccactg	actgctgcca	tgagcagtgt	720
gctgccggct	gcacgggccc	caagcactct	gactgcctgg	cctgcctcca	cttcaaccac	780
25 agtggcatct	gtgagctgca	ctgcccagcc	ctggctcacct	acaacacaga	cacgtttgag	840
tccatgccc	atcccagagg	ccggtatata	ttcggcgcca	gctgtgtgac	tgctgttccc	900
tacaactacc	tttctacgga	cgtgggatcc	tgcacctctg	tctgccccct	gcacaaccaa	960
gaggtgacag	cagaggatgg	aacacagcgg	tgtgagaagt	gcagcaagcc	ctgtgcccga	1020
gtgtgctatg	gtctgggcat	ggagcacttg	cgagaggtga	gggcagttac	cagtgccaat	1080
30 atccaggagt	ttgctggctg	caagaagatc	tttgggagcc	tggcatttct	gccggagagc	1140
tttgatgggg	acccagcctc	caacactgcc	ccgctccagc	cagagcagct	ccaagtgttt	1200
gagactctgg	aagagatcac	aggttacct	tacatctcag	catggccgga	cagcctgcct	1260
gacctcagcg	tcttccagaa	cctgcaagta	atccggggac	gaattctgca	caatggcgcc	1320
tactcgctga	ccctgcaagg	gctgggcatc	agctggctgg	ggctgcgctc	actgagggaa	1380
35 ctgggcagtg	gactggccct	catccaccat	aacacccacc	tctgcttcgt	gcacacgggtg	1440
ccctgggacc	agctctttcg	gaacccgcac	caagctctgc	tccacactgc	caaccggcca	1500
gaggacgagt	gtgtgggcga	gggcctggcc	tgccaccagc	tgtgcgccc	agggcactgc	1560
tggggtccag	ggcccaccca	gtgtgtcaac	tgcagccagt	tccttcgggg	ccaggagtgc	1620
gtggaggaat	gccgagtact	gcaggggctc	cccaggaggt	atgtgaatgc	caggcactgt	1680
40 ttgccgtgcc	accctgagtg	tcagccccag	aatggctcag	tgacctgttt	tggaccggag	1740
gctgaccagt	gtgtggcctg	tgccacttat	aaggacctc	ccttctgcgt	ggcccgcctgc	1800
cccagcgggtg	tgaaacctga	cctctcctac	atgccatct	ggaagtcttc	agatgaggag	1860
ggcgcctgcc	agccttgccc	catcaactgc	acccactcct	gtgtggacct	ggatgacaag	1920
ggctgccccg	ccgagcagag	agccagccct	ctgacgtcca	tcgtctctgc	ggtggttggc	1980
45 attctgctgg	tcgtggtctt	gggggtggtc	tttgggatcc	tcatcaagcg	acggcagcag	2040
aagatccgga	agtacacgat	gcggagactg	ctgcaggaaa	cggagctggg	ggagccgctg	2100
acacctagcg	gagcgatgcc	caaccaggcg	cagatgcgga	tcctgaaaga	gacggagctg	2160
aggaaggtga	agggtgcttg	atctggcgct	tttggcacag	tctacaaggg	catctggatc	2220
cctgatgggg	agaatgtgaa	aattccagtg	gccatcaaag	tgttgaggga	aaacacatcc	2280
50 cccaaagcca	acaaagaaat	cttagacgaa	gcatacgtga	tggctggtgt	gggctcccca	2340
tatgtctccc	gccttctggg	catctgcctg	acatccacgg	tgcagctggg	gacacagctt	2400
atgccctatg	gctgcctctt	agacctgtc	cgggaaaacc	gcggacgcct	gggctcccag	2460
gacctgctga	actggtgtat	gcagattgcc	aaggggatga	gctacctgga	ggatgtgcgg	2520
ctcgtacaca	gggacttggc	cgctcggaac	gtgctggtca	agagtcccaa	ccatgtcaaa	2580
55 attacagact	tcgggctggc	tcggctgctg	gacattgacg	agacagagta	ccatgcagat	2640
gggggcaagg	tgcccatcaa	gtggatggcg	ctggagtcca	ttctccgccc	gcggttcacc	2700
caccagagtg	atgtgtggag	ttatggtgtg	actgtgtggg	agctgatgac	ttttggggcc	2760
aaaccttacg	atgggatccc	agcccgggag	atccctgacc	tgctggaaaa	gggggagcgg	2820
ctgccccagc	ccccatctg	caccattgat	gtctacatga	tcatggtcaa	atgttggtatg	2880
60 attgactctg	aatgtcggcc	aagattccgg	gagttggtgt	ctgaattctc	ccgcatggcc	2940
agggaccccc	agcgctttgt	ggtcatccag	aatgaggact	tgggccagc	cagtcccttg	3000
gacagcacct	tctaccgctc	actgctggag	gacgatgaca	tgggggacct	ggtggatgct	3060

	gaggagtagt	tggtacccca	gcagggtctc	ttctgtccag	accctgcccc	gggcgtctgg	3120
	ggcatggtcc	accacaggca	ccgcagctca	tctaccagga	gtggcggtgg	ggacctgaca	3180
	ctagggctgg	agccctctga	agaggaggcc	cccaggtctc	cactggcacc	ctccgaaggg	3240
	gctggctccg	atgtatttga	tggtgacctg	ggaatggggg	cagccaaggg	gctgcaaagc	3300
5	ctccccacac	atgaccccag	ccctctacag	cggtacagtg	aggaccccac	agtacccttg	3360
	ccctctgaga	ctgatggcta	cgttgccccc	ctgacctgca	gccccagcc	tgaatatgtg	3420
	aaccagccag	atgttcggcc	ccagccccct	tcgccccgag	agggccctct	gcctgctgcc	3480
	cgacctgctg	gtgccactct	ggaaagggcc	aagactctct	ccccagggaa	gaatggggtc	3540
	gtcaaagacg	tttttgcttt	tggggggtgcc	gtggagaacc	ccgagtactt	gacaccccag	3600
10	ggaggagctg	cccctcagcc	ccaccctcct	cctgccttca	gcccagcctt	cgacaacctc	3660
	tattactggg	accaggaccc	accagagcgg	ggggctccac	ccagcacctt	caaagggaca	3720
	cctacggcag	agaacccaga	gtacctgggt	ctggacgtgc	cagtgtga		3768
15	<210> 53						
	<211> 1986						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
20	<300>						
	<302> ERBB3						
	<310> XM006723						
	<400> 53						
25	atgcacaact	tcagtgtttt	ttccaatttg	acaaccattg	gaggcagaag	cctctacaac	60
	cggggcttct	cattgttgat	catgaagaac	ttgaatgtca	catctctggg	cttccgatcc	120
	ctgaaggaaa	ttagtgctgg	gcgtatctat	ataagtgcc	ataggcagct	ctgctaccac	180
	cactctttga	actggacc	gggtgcttcg	gggcctacgg	aagagcgact	agacatcaag	240
	cataatcggc	cgcgagaga	ctgcgtggca	gagggcaaag	tgtgtgaccc	actgtgctcc	300
30	tctgggggat	gctggggccc	aggccctgg	cagtgttgt	cctgtcgaaa	ttatagccga	360
	ggaggtgtct	gtgtgaccca	ctgcaacttt	ctgaatgggg	agcctcgaga	atttgcccat	420
	gaggccgaat	gcttctcctg	ccacccgga	tgccaaccca	tggagggcac	tgccacatgc	480
	aatggctcgg	gctctgatac	ttgtgtctca	tgtgcccatt	ttcgagatgg	gccccactgt	540
	gtgagcagct	gcccccatgg	agtccctagg	gccaaagggc	caatctacaa	gtacccagat	600
35	gttcagaatg	aatgtcggcc	ctgccatgag	aactgcaccc	aggggtgtaa	aggaccagag	660
	cttcaagact	gtttaggaca	aacactgggt	ctgatcggca	aaacccatct	gacaatggct	720
	ttgacagtga	tagcaggatt	ggtagtgtat	ttcatgatgc	tgggcggcac	ttttctctac	780
	tggcgtgggc	gccggattca	gaataaaagg	gctatgaggc	gatacttgga	acgggggtgag	840
	agcatagagc	ctctggaccc	cagtgagaag	gctaacaag	tcttggccag	aatcttcaaa	900
40	gagacagagc	taaggaagct	taaagtgtct	ggctcgggtg	tctttggaac	tgtgcacaaa	960
	ggagtgtgga	tccctgaggg	tgaatcaatc	aagattccag	tctgcattaa	agtcattgag	1020
	gacaagagtg	gacggcagag	ttttcaagct	gtgacagatc	atatgctggc	cattggcagc	1080
	ctggaccatg	cccacattgt	aaggctgctg	ggactatgcc	cagggtcatc	tctgcagctt	1140
	gtcactcaat	atttgctctc	gggttctctg	ctggatcatg	tgagacaaca	ccggggggca	1200
45	ctggggccac	agctgctgct	caactgggga	gtacaaattg	ccaaggggat	gtactacctt	1260
	gaggaacatg	gtatggtgca	tagaaacctg	gctgcccga	acgtgctact	caagtcaccc	1320
	agtcagggtc	aggtggcaga	ttttgggtgt	gctgacctgc	tgccctcctga	tgataagcag	1380
	ctgctataca	gtgaggccaa	gactccaatt	aagtggatgg	cccttgagag	tatccacttt	1440
	gggaaataca	cacaccagag	tgatgtctgg	agctatgggt	tgacagtttg	ggagttagtg	1500
50	accttcgggg	cagagcccta	tgcagggtct	cgattggctg	aagtaccaga	cctgctagag	1560
	aaggggggag	ggttggcaca	gccccagatc	tgcacaattg	atgtctacat	ggtgatgggt	1620
	aagtgttgga	tgattgatga	gaacattcgc	ccaaccttta	aagaactagc	caatgagttc	1680
	accaggatgg	cccagagacc	accacggtat	ctggtcataa	agagagagag	tgggcctgga	1740
	atagcccctg	ggccagagcc	ccatgggtct	acaaacaaga	agctagagga	agtagagctg	1800
55	gagccagaac	tagacctaga	cctagacttg	gaagcagagg	aggacaacct	ggcaaccacc	1860
	acactgggct	ccgccctcag	cctaccagtt	ggaacactta	atcggccacg	tgggagccag	1920
	agccttttaa	gtccat					

<212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 5 <302> ERBB4
 <310> XM002260

 <400> 54
 10 atgatgtacc tggaagaaag acgactcgtt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60
 gtgaaatctc caaacatgt gaaaatcaca gattttgggc tagccagact cttggaagga 120
 gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaatggat ggctctggag 180
 tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240
 tgggaactga tgacctttgg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300
 gatttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360
 15 atgggtcatgg tcaaagtgtg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taaggaactg 420
 gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cttcaaagat acctagttat tcagggtgat 480
 gatcgtatga agcttcccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540
 gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gactacttgg tccctcagge tttcaacatc 600
 ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
 20 agccctcctc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720
 tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
 gctcctgtgg cacaggggtgc tactgctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840
 ctacgcaagc cagtggcacc ccatgtccaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900
 gacccaccg tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaaggttac 960
 25 atgactccta tgcgagacaa acccaaacia gaatacctga atccagtga ggagaaccct 1020
 tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccga atatcacaat 1080
 gcatccaatg gtccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140
 acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tacttgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200
 gagaaggcca agaaagcgtt tgacaacctt gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260
 30 agcacccttc agcaccaga ctacctgcag gagtacagca caaaatatat ttataaacag 1320
 aatgggcgga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctccctg 1380
 aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437

 35 <210> 55
 <211> 627
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 40 <300>
 <302> FGF10
 <310> NM004465

 <400> 55
 45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagcctttc cccacctgcc cggctgctgc 60
 tgctgctgct ttttgttgct gttcttggtg tcttccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120
 ggtcaggaca tgggtgtcacc agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctcctctcct 180
 tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240
 aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300
 50 accaagaagg agaactgcc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcggagtt 360
 gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420
 tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaatgga 480
 tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540
 aatggaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaacac ctctgctcac 600
 55 tttcttccaa tgggtggtaca ctcatag 627

 <210> 56
 <211> 679
 60 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF11

<310> XM008660

5 <400> 56
 aatggcgggc ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgcg agccccggggg 60
 cagccggccg gtgtcggcgc agcggcgcggt gtgtccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120
 gaagcagctc ctcacccctg tgtccaaggt gcgactgtgc gggggggcggc ccgcgcggcc 180
 ggaccgcggc ccggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
 10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
 cttcacccac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgtc tacagtctgc cgcatttcac 420
 agctgagtgt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
 tctctaccgc cagcgtcgtt ctggccgggc ctggtacctc ggccctggaca aggagggcca 540
 15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gcccactttc tgcccaagct 600
 cctggagggt gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccttc 660
 cagtccccct gccccctga 679

20 <210> 57
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF12
 <310> NM021032

<400> 57
 30 atggctgcgg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60
 agcgaccgag tgtcggcctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120
 tgcgagaggc acgtccctcg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180
 ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggt attcagccag 240
 cagggatact tctctcagat gcaccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatggt 420
 ttcactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
 tccacactgt accgccagca agaatcaggc cgagcttggt ttctgggact caataaagaa 540
 ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
 gggcggttcaa ggaaaagtcc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> FGF13
 <310> XM010269

<400> 58
 55 atggcgggcg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccc cgagcgcgag 60
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc cccagcaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcgggt ccaagaagag gcgcagaaga 180
 agaccagagc ctcagcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggctaccac 240
 ttgcagctgc aggcggtatg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300
 60 ctgtttaacc tcatccctgt gggctctgca gtggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420
 tgcaaattca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

5 cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctccc atctggaagc 660
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcggtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
 cacaatgaat caacgtag 738

10 <210> 59
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> FGF16
 <310> NM003868

20 <400> 59
 atggcagagg tggggggcgt cttcgccctc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60
 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccaggtttcc tgaacgagcg cctgggccaa 120
 atcgagggga agctgcagcg tggctcacc acagacttcg cccacctgaa ggggatcctg 180
 cggcgccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttcggaatcc tggagtattat cagcctggct 300
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggga acagtttgaa 420
 25 gaaaactggg acaaacacta tgcctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
 tattacgtgg ccctgaacaa agatgggtca ccccgaggag gatacaggac taaacgacac 540
 cagaaattca ctacttttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> FGF17
 <310> XM005316

40 <400> 60
 atgggagccg cccgcctgct gcccacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
 tgtcaaactc agggggagaa tcaccgctct cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120
 ggcgccatga ccgaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccaact ctacagcagg 180
 accagtggca agcacgtgca ggtcaccggg cgtcgcctct ccgccaccgc cgaggacggc 240
 45 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
 ttccagaacg cccggcacga gggctgggtc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480
 caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gagggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540
 50 ggccagctgc ccttccccaa ccacgccgag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600
 gccccacccc gccggaccaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF18
 <310> AF075292

5 <400> 61
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttcctgct gctgtgcttc 60
 caggtacagg tgctgggtgc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcgg cgaggatggg 240
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcacg gagaagggtc tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctgggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggccgcgg 480
 10 aaggggccca agaccgggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggccca cacaccctgc ctag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

25 <400> 62
 atgcggagcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60
 gccggggcgcc ccctcgcctt ctcggaacgg gggccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc ggccccacg ggctctccag ctgcttctctg 180
 cgcacccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttgctg 240
 gagatcaagg cagtcgctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcggtac 300
 30 ctctgcatgg gcgccgacgg caagatgcag gggctgcttc agtactcgga ggaagactgt 360
 gctttcagag aggagatccg cccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccggctc ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggctttctt 480
 ccactctctc atttcctgcc catgctgccc atgggtccag aggagcctga ggacctcagg 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg cccctggaga ccgacagcat ggacccattt 600
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

40 <210> 63
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <400> 63
 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
 ggggaattaca agaagcccaa actcctctac ttagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120
 cttccggatg gcacagtgga tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctcagtgcgg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatatat ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420
 ggccagaaag caatcttggt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

55 <210> 64
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
 atggctccct tagccgaagt cggggggcttt ctggggcggcc tggaggggctt gggccagcag 60
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cggcgctgct gggcgagcgc 120
 aggagcgcgg cggagcggag cggcgcggc gggcggggg ctgagcagct ggcgcacctg 180
 5 cacggcatcc tgcgccgcc gcagctctat tgcgcaccg gcttccacct gcagatcctg 240
 cccgacggca gcgtagcagg caccggcag gaccacagcc tcttcgggat cttggaattc 300
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agagggtgtg acagtgggtc ctatcttgga 360
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catctttagg 420
 gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
 10 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
 tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF21
 <310> XM009100

<400> 65
 25 atggactcgg acgagaccgg gtctcagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggg 60
 cttctgctgg gagcctgcca ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg cccagcagac agaagcccac 180
 ctggagatca gggaggatgg gacgggtggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240
 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactt tgggagtcaa gacatccagg 300
 30 ttctctgtgc agcgccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420
 ggcctcccgc tgcacctgcc agggacaacg tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480
 ccagctcgct tcttgccact accaggcctg cccccgcac tcccggagcc acccggaatc 540
 ctggccccc agccccccga tgtgggctcc tcggaccctc tgagcatggg gggaccttcc 600
 35 cagggccgaa gccccagcta cgcttctcta 630

<210> 66
 <211> 513
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF22
 45 <310> XM009271

<400> 66
 atgcgccgcc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60
 gcgggaaccc cgagcgcgtc gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120
 50 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttctg gcgtggatcc cggcgccgc 180
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
 gtgggcgtcg tggatcatca agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgccgg 300
 ggccgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggttccggga gcgcatcgaa 360
 gagaacggcc acaacaccta cgcctcacag cgctggcgcc gccgcggcca gcccatgttc 420
 55 ctggcgctgg acaggagggg ggggccccgg ccaggcgggc ggacgcggcg gtaccacctg 480
 tccgcccact tctgcccgt cctggtctcc tga 513

<210> 67
 60 <211> 621
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF4
<310> NM002007

5

<400> 67
atgtcggggc ccgggacggc cgcggtagcg ctgctcccgg cggtcctgct ggccttgctg 60
gcgccctggg cgggccgagg gggcgccgcc gcacccactg caccacaacgg cacgctggag 120
gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccggtg 180
10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240
aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcatcggct tccacctcca ggcgctcccc 300
gacggccgca tcggcgggcg gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttcgt ggccatgagc 420
agcaagggca agctctatgg ctccgccctt ttcaccgatg agtgcacgtt caaggagatt 480
15 ctcttcccca acaactacaa cgcctacgag tcctacaagt accccggcat gttcatcgcc 540
ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtgt cgcccaccat gaaggtcacc 600
cacttcctcc ccaggctgtg a 621

20 <210> 68
<211> 597
<212> DNA
<213> Homo sapiens

25 <300>
<302> FGF6
<310> NM020996

<400> 68
30 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctagggcatc 60
ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120
tcgaggggct ggggcaccct gctgtccagg tctcgcgcg ggctagctgg agagattgcc 180
ggggtgaact gggaaagtgg ctatttgggt gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
aacgtgggca tcggctttca cctccagggt ctccccgacg gccggatcag cgggacccac 300
35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
tttgagtgga gaagtgcctt ctctcgttgc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420
cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480
tacgagtcag acttgtagca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaag 540
cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

40

<210> 69
<211> 150
<212> DNA
45 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF7
<310> XM007559

50

<400> 69
atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
tggaagcctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55

<210> 70
<211> 628
<212> DNA
60 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF9

<310> XM007105

<400> 70

5	gatggctccc	ttaggtgaag	ttgggaacta	tttcggtgtg	caggatgcgg	taccgtttgg	60
	gaatgtgccc	gtgttgccgg	tggacagccc	ggttttgtta	agtgaccacc	tgggtcagtc	120
	cgaagcaggg	gggctcccca	ggggacccgc	agtcacggac	ttggatcatt	taaaggggat	180
	tctcaggcgg	aggcagctat	actgcaggac	tggatttcac	ttagaaatct	tccccaatgg	240
	tactatccag	ggaaccagga	aagaccacag	ccgatttggc	attctggaat	ttatcagtat	300
10	agcagtgggc	ctggtcagca	ttcgaggcgt	ggacagtgga	ctctacctcg	ggatgaatga	360
	gaagggggag	ctgtatggat	cagaaaaact	aacccaagag	tgtgtattca	gagaacagtt	420
	cgaagaaaac	tgggtataata	cgtactcatc	aaacctatat	aagcacgtgg	acactggaag	480
	gcgatactat	gttgcattaa	ataaagatgg	gaccccgaga	gaagggacta	ggactaaacg	540
	gcaccagaaa	ttcacacatt	ttttacctag	accagtggac	cccagacaaag	tacctgaact	600
15	gtataaggat	attctaagcc	aaagttga				628

<210> 71

<211> 2469

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

25 <310> NM000604

<400> 71

	atgtggagct	ggaagtgcct	cctcttcttg	gctgtgctgg	tcacagccac	actctgcacc	60
	gctaggccgt	ccccgacctt	gcctgaacaa	gccagaccct	ggggagcccc	tgtggaagtg	120
30	gagtccttcc	tgggtccaccc	cggtgacctg	ctgcagcttc	gctgtcggct	gcgggacgat	180
	gtgcagagca	tcaactggct	gcgggacggg	gtgcagctgg	cggaaagcaa	ccgcacccgc	240
	atcacagggg	aggagggtgga	ggtgcaggac	tccgtgcccc	cagactccgg	cctctatgct	300
	tgcgtaacca	gcagcccctc	gggcagtgc	accacctact	tctccgtcaa	tgtttcagat	360
	gctctcccct	cctcggagga	tgatgatgat	gatgatgact	cctcttcaga	ggagaaagaa	420
35	acagataaca	ccaaacccaa	ccgtatgccc	gtagctccat	attggacatc	cccagaaaag	480
	atggaaaaga	aattgcatgc	agtgcgggct	gccaaagacag	tgaagttaa	atgcccttcc	540
	agtgggaccc	caaaccccac	actgcgctgg	ttgaaaaatg	gcaaagaatt	caaacctgac	600
	cacagaattg	gaggctacaa	ggtccgttat	gccacctgga	gcatcataat	ggactctgtg	660
	gtgccctctg	acaagggcaa	ctacacctgc	attgtggaga	atgagtacgg	cagcatcaac	720
40	cacacatacc	agctggatgt	cgtggagcgg	tcccctcacc	ggcccatcct	gcaagcaggg	780
	ttgcccggca	acaaaacagt	ggccctgggt	agcaacgtgg	agttcatgtg	taaggtgtac	840
	agtgacccgc	agccgcacat	ccagtggcta	aagcacatcg	aggatgaatg	gagcaagatt	900
	ggcccagaca	acctgcctta	tgtccagatc	ttgaagactg	ctggagttaa	taccaccgac	960
	aaagagatgg	aggtgcttca	cttaagaaat	gtctcctttg	aggacgcagg	ggagtatacg	1020
45	tgcttggcgg	gtaactctat	cggactctcc	catcactctg	catggttgac	cgttctggaa	1080
	gccctggaag	agaggccggc	agtgatgacc	tcgcccctgt	acctggagat	catcatctat	1140
	tgcacagggg	ccttcctcat	ctcctgcatt	gtggggctcg	tcactcgtct	caagatgaag	1200
	agtggtagca	agaagagtga	cttccacagc	cagatggctg	tgcacaagct	ggccaagagc	1260
	atccctctgc	gcagacaggt	aacagtgtct	gctgactcca	gtgcatccat	gaactctggg	1320
50	gttcttcttg	ttcggccatc	acggctctcc	tccagtggga	ctcccatgct	agcaggggtc	1380
	tctgagtatg	agcttcccga	agaccctcgc	tgggagctgc	ctcgggacag	actggtctta	1440
	ggcaaaccct	tgggagaggg	ctgctttggg	caggtgggtg	tggcagaggg	tatcgggctg	1500
	gacaaggaca	aacccaaccg	tgtgacccaa	gtggctgtga	agatgttgaa	gtcggagcga	1560
	acagagaaag	acttgtcaga	cctgatctca	gaaatggaga	tgatgaagat	gatcgggaag	1620
55	cataagaata	tcatcaacct	gctggggggc	tgcacgcagg	atggtccctt	gtatgtcatc	1680
	gtggagtatg	cctccaaggg	caacctgcgg	gagtacctgc	aggcccggag	gccccagggg	1740
	ctggaatact	gctacaacct	cagccacaac	ccagaggagc	agctctcctc	caaggacctg	1800
	gtgtcctgcg	cctaccaggt	ggcccagagg	atggagtatc	tggcctccaa	gaagtgcata	1860
	caccgagacc	tggcagccag	gaatgtcctg	gtgacagagg	acaatgtgat	gaagatagca	1920
60	gactttggcc	tcgcacggga	cattcaccac	atcgactact	ataaaaagac	aaccaacggc	1980
	cgactgcctg	tgaagtggat	ggcacccgag	gcattatctg	accggatcta	caccaccag	2040
	agtgatgtgt	ggtctttcgg	ggtgctcctg	tgggagatct	tcactctggg	cggctcccca	2100

	tacccccggtg	tgcctgtgga	ggaacttttc	aagctgctga	aggaggggtca	ccgcatggac	2160
	aagcccagta	actgcaccaa	cgagctgtac	atgatgatgc	gggactgctg	gcatgcagtg	2220
	ccctcacaga	gacccacctt	caagcagctg	gtggaagacc	tggaccgcat	cgtggccttg	2280
	acctccaacc	aggagtacct	ggacctgtcc	atgcccctgg	accagtactc	ccccagcttt	2340
5	cccgacaccc	ggagctctac	gtgctcctca	ggggaggatt	ccgtcttctc	tcatgagccg	2400
	ctgcccagag	agccctgcct	gccccgacac	ccagcccagc	ttgccaatgg	cggactcaaa	2460
	cgccgctga						2469
10	<210> 72						
	<211> 2409						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> FGFR4						
	<310> XM003910						
	<400> 72						
20	atgcggctgc	tgctggccct	gttgggggtc	ctgctgagtg	tgcctggggc	tccagtcttg	60
	tccctggagg	cctctgagga	agtggagctt	gagccctgcc	tggctcccag	cctggagcag	120
	caagagcagg	agctgacagt	agcccttggg	cagcctgtgc	ggctgtgctg	tgggcgggct	180
	gagcgtggtg	gccactggta	caaggagggc	agtcgcctgg	cacctgctgg	ccgtgtacgg	240
	ggctggaggg	gccgcctaga	gattgccagc	ttcctacctg	aggatgctgg	ccgtacctc	300
25	tgctggcac	gaggetccat	gatcgtcctg	cagaatctca	ccttgattac	aggtgactcc	360
	ttgacctcca	gcaacgatga	tgaggacccc	aagtcccata	gggacctctc	gaataggcac	420
	agttaccccc	agcaagcacc	ctactggaca	cacccccagc	gcatggagaa	gaaactgcat	480
	gcagtacctg	cggggaacac	cgtcaagttc	cgctgtccag	ctgcaggcaa	ccccacgccc	540
	accatccgct	ggcttaagga	tggacaggcc	tttcatgggg	agaaccgcat	tggaggcatt	600
30	cggctgcgcc	atcagcactg	gagtctcgtg	atggagagcg	tgggtgccctc	ggaccgcggc	660
	acatacacct	gcctggtaga	gaacgctgtg	ggcagcatcc	gttataacta	cctgctagat	720
	gtgctggagc	ggccccgca	ccggccccatc	ctgcaggccg	ggctcccggc	caacaccaca	780
	gccgtggtgg	gcagcgacgt	ggagctgctg	tgcaagggtg	acagcgatgc	ccagccccac	840
	atccagtggc	tgaagcacat	cgtcatcaac	ggcagcagct	tcggagccga	cggtttcccc	900
35	tatgtgcaag	tcctaaagac	tgacagatc	aatagctcag	agggtggagg	cctgtacctg	960
	cggaaacgtg	cagccgagga	cgcaggcgag	tacacctgcc	tcgcaggcaa	ttccatcggc	1020
	ctctcctacc	agtctgcctg	gctcacggtg	ctgccagagg	aggacccccac	atggaccgca	1080
	gcagcgcccc	aggccaggta	tacggacatc	atcctgtacg	cgctcgggctc	cctggccttg	1140
	gctgtgctcc	tgctgctggc	caggctgtat	cgagggcagg	cgctccacgg	ccggcaccac	1200
40	cgcccggccc	ccactgtgca	gaagctctcc	cgcttccctc	tggcccagaca	gttctccctg	1260
	gagtcaggct	cttccggcaa	gtcaagctca	tccctgggtac	gaggcgtgcg	tctctcctcc	1320
	agcggccccc	ccttgctcgc	cggcctcgtg	agtctagatc	tacctctcga	cccactatgg	1380
	gagttccccc	gggacaggct	gggtgcttggg	aagcccctag	gcgaggggctg	ctttggccag	1440
	gtagtacgtg	cagaggcctt	tggcatggac	cctgcccggc	ctgaccaagc	cagcactgtg	1500
45	gccgtcaaga	tgctcaaaga	caacgcctct	gacaaggacc	tggccgacct	ggtctcggag	1560
	atggagggtg	tgaagctgat	cggccgacac	aagaacatca	tcaacctgct	tgggtgtctgc	1620
	acccaggaag	ggcccctgta	cgtgatcgtg	gagtgcgccc	ccaagggaaa	cctgcgggag	1680
	ttcctgcggg	cccggcgccc	cccaggcccc	gacctcagcc	ccgacggctc	tcggagcagt	1740
	gagggggccc	tctccttccc	agtcctgggtc	tcttgccgct	accagggtggc	ccgaggcatg	1800
50	cagtatctgg	agtcccggaa	gtgtatccac	cgggacctgg	ctgcccgcaa	tgtgctggtg	1860
	actgaggaca	atgtgatgaa	gattgctgac	tttgggctgg	cccgcggcgt	ccaccacatt	1920
	gactactata	agaaaaccag	caacggccgc	ctgcctgtga	agtggatggc	gcccagggcc	1980
	ttgtttgacc	gggtgtacac	acaccagagt	gacgtgtggt	cttttgggat	cctgctatgg	2040
	gagatcttca	ccctcggggg	ctccccgtat	cctggcatcc	cgggtggagga	gctgttctcg	2100
55	ctgctgcggg	agggacatcg	gatggaccga	ccccacact	gccccccaga	gctgtacggg	2160
	ctgatgcgtg	agtgtgtgca	cgcagcggcc	tcccagaggc	ctaccttcaa	gcagctggtg	2220
	gaggcgtgg	acaaggtcct	gctggccgtc	tctgaggagt	acctcgacct	ccgcctgacc	2280
	ttcggacctt	attccccctc	tggtggggac	gccagcagca	cctgctcctc	cagcgattct	2340
	gtcttcagcc	acgacccccct	gccattggga	tccagctcct	tccccttcgg	gtctgggggtg	2400
60	cagacatga						2409

<210> 73
 <211> 1695
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<300>
 <302> MT2MMP
 <310> D86331

10

<400> 73
 atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60
 cggcggcgtc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120
 tttagcatcc agaactacac ggagaagttg ggctgggtacc actcgatgga ggcgggtgcgc 180
 agggccttcc gcgtgtggga gcaggccacg cccctggtct tccaggaggt gccctatgag 240
 15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
 cacggcgaca gctcgccggt tgatggcacc ggtggcttctc tggcccacgc ctatttccct 360
 ggccccggcc taggcgggga caccattttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420
 actgacctgc atggaaacaa cctcttccctg gtggcagtgc atgagctggg ccacgcgctg 480
 gggctggagc actccagcaa cccaatgcc atcatggcg cgcttctacca gtggaaggac 540
 20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600
 ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctccccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
 cggcctgacc accggccgcc ccggcctccc cagccaccac cccaggtgg gaagccagag 720
 cgcccccaa agccgggccc ccagtcacc ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780
 ggccccaa tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgcgg ggagatgttc 840
 25 gtgttcaagg gccgctggtt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
 atgccatcg ggcacttctg gcgtggtctg cccggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960
 caagacggtc gttttgtctt tttcaaaggt gaccgctact ggctctttcg agaagcgaac 1020
 ctggagccc gctaccacaa gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
 attgacacgg ccatctggtg ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
 30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gccatcagt 1200
 gtctggcagg ggatccctgc ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
 acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgcct gcggatggag 1320
 cccggctacc ccaagtccat cctgcgggac ttcattgggt gccaggagca cgtggagcca 1380
 ggcccccgat ggcccagcgt ggcccggccg cccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440
 35 ggggcggaca gcgcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggacttttg ggccggggtc 1500
 aacaaggaca ggggcagccg cgtggtggtg cagatggagg aggtggcacg gacggtgaac 1560
 gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctgcg tcctgggcct cacctacgcg 1620
 ctggtgcaga tgcagcgcaa gggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgctg 1680
 caggagtggg tctga 1695

40

<210> 74
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> MT3MMP
 <310> D85511

50

<400> 74
 atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
 tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
 ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaaatg 180
 55 tcagtgtctg gctctgcaga gaccatgcag tctgccctag ctgccatgca gcagttctat 240
 ggcatataca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
 tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgctg aaagcgatat 360
 gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
 ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
 60 aatgtaaact ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540
 gatgtggata taaccattat ttttgcattt gggttccatg gggacagctc tccctttgat 600
 ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660

	catttttgact	cagatgagcc	atggacacta	ggaaatccta	atcatgatgg	aatgactta	720
	tttctttag	cagtccatga	actgggacat	gctctgggat	tggagcattc	caatgacccc	780
	actgccatca	tggctccatt	ttaccagtac	atggaaacag	acaacttcaa	actacctaata	840
	gatgatttac	agggcatcca	gaagatatat	ggccacactg	acaagattcc	tccacctaca	900
5	agacctctac	cgacagtgcc	cccacaccgc	tctattcctc	cggctgaccc	aaggaaaaat	960
	gacaggccaa	aacctcctcg	gcctccaacc	ggcagaccct	cctatcccgg	agccaaaccc	1020
	aacatctgtg	atgggaactt	taacactcta	gctattcttc	gtcgtgagat	gtttgttttc	1080
	aaggaccagt	ggttttggcg	agtgagaaac	aacaggggtga	tggatggata	cccaatgcaa	1140
	attacttact	tctggcgggg	cttgccctcct	agtatcgatg	cagtttatga	aaatagcgac	1200
10	gggaattttg	tgttctttta	aggtaacaaa	tattgggtgt	tcaaggatac	aactcttcaa	1260
	cctgggttacc	ctcatgactt	gataaccctt	ggaagtggaa	ttccccctca	tgggtattgat	1320
	tcagccattt	ggtgggagga	cgtcgggaaa	acctatttct	tcaagggaga	cagatattgg	1380
	agatatagtg	aagaaatgaa	aacaatggac	cctggctatc	ccaagccaat	cacagtctgg	1440
	aaagggatcc	ctgaatctcc	tcagggagca	tttgtacaca	aagaaaatgg	ctttacgtat	1500
15	ttctacaaag	gaaaggagta	ttggaaattc	aacaaccaga	tactcaaggt	agaacctgga	1560
	tatccaagat	ccatcctcaa	ggattttatg	ggctgtgatg	gaccaacaga	cagagttaaa	1620
	gaaggacaca	gcccaccaga	tgatgtagac	attgtcatca	aactggacaa	cacagccagc	1680
	actgtgaaag	ccatagctat	tgctattccc	tgcatcttgg	ccttatgcct	ccttgtattg	1740
	gtttacactg	tgttccagtt	caagaggaaa	ggaacacccc	gccacatact	gtactgtaaa	1800
20	cgctctatgc	aagagtgggt	gtga				1824

<210> 75

<211> 1818

25 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MT4MMP

30 <310> AB021225

<400> 75

	atgcgcgcc	gcgcagccc	gggacccggc	ccgccgcccc	cagggcccg	actctcgcg	60
	ctgccgctgc	tgccgctgcc	gctgctgctg	ctgctggcgc	tggggacccg	cgggggctgc	120
35	gccgcgccc	aaccgcgcgc	gcgcgcccag	gacctcagcc	tgggagtgg	gtggctaagc	180
	aggttcgggt	acctgcccc	ggctgacccc	acaacagggc	agctgcagac	gcaagaggag	240
	ctgtctaagg	ccatcacagc	catgcagcag	tttgggtggc	tggaggccac	cggcatcctg	300
	gacgaggcca	ccctggccct	gatgaaaacc	ccacgctgct	ccctgccaga	cctccctgtc	360
	ctgacccagg	ctcgcaggag	acgccaggct	ccagccccc	ccaagtggaa	caagaggaac	420
40	ctgtcgtgga	gggtccggac	gttcccacgg	gactcaccac	tggggcacga	cacgggtgct	480
	gcactcatgt	actacgccct	caaggctctg	agcgacattg	cgccccctga	cttccacgag	540
	gtggcgggca	gcaccgccc	catccagatc	gacttctcca	aggccgacca	taacgacggc	600
	taccccttcg	acgcccggcg	gcaccgtgcc	cacgccttct	tccccggcca	ccaccacacc	660
	gccgggtaca	cccactttta	cgatgacgag	gcctggacct	tccgctcctc	ggatgcccac	720
45	gggatggacc	tgtttgcagt	ggctgtccac	gagtttggcc	acgccatttg	gttaagccat	780
	gtggccgctg	cacactccat	catgcggccg	tactaccagg	gcccgggtgg	tgaccgctg	840
	cgctacgggc	tcccctacga	ggacaagggt	cgctctggc	agctgtacgg	tgtgcgggag	900
	tctgtgtctc	ccacggcgca	gcccaggagg	cctccccctg	tgccggagcc	cccagacaac	960
	cggtccagcg	ccccgcccag	gaaggacgtg	ccccacagat	gcagcactca	ctttgacgcg	1020
50	gtggcccaga	tccggggtga	agctttcttc	ttcaaaggca	agtacttctg	gcggctgacg	1080
	cgggaccggc	acctggtgtc	cctgcagccg	gcacagatgc	accgcttctg	gcggggcctg	1140
	ccgctgcacc	tggacagcgt	ggacgcctgt	tacgagcgca	ccagcgacca	caagatcgct	1200
	ttcttttaag	gagacaggta	ctgggtgttc	aaggacaata	acgtagagga	aggatacccg	1260
	cgccccgtct	ccgacttcag	cctcccgcct	ggcgcatcgc	acgctgcctt	ctcctggggc	1320
55	cacaatgaca	ggacttatth	ctttaaggac	cagctgtact	ggcgctacga	tgaccacacg	1380
	aggcacatgg	accccggtta	ccccgcccag	agccccctgt	ggaggggtgt	ccccagcacg	1440
	ctggacgacg	ccatgcgctg	gtccgacggg	gcctcctact	tcttccgtgg	ccaggagtac	1500
	tggaaagtgc	tggatggcga	gctggagggt	gcacccgggt	acccacagtc	cacggcccgg	1560
	gactggctgg	tgtgtggaga	ctcacaggcc	gatggatctg	tggctgcggg	cgtggacgcg	1620
60	gcagaggggc	ccgcgcgcgc	tccaggacaa	catgaccaga	gccgctcgga	ggacgggttac	1680
	gaggtctgct	catgcacctc	tggggcatcc	tctcccccg	gggcccaggg	cccactgggtg	1740
	gctgccacca	tgctgctgct	gctgcccgca	ctgtcaccag	gcgccctgtg	gacagcggcc	1800

caggccctga cgctatga

1818

5 <210> 76
 <211> 1938
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> MT5MMP
 <310> AB021227

<400> 76
 15 atgccgagga gccggggcg ccgcgcgcgc ccggggccgc cgcgcgcgc gccgcgcgc 60
 ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgc gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120
 cccgcgctct gctgcctccc gggcgccgcgc cgggcggcgc cggcgccgcg gggggcaggg 180
 aaccgggcag cgggtggcgg ggccggtggc cgggcggacg aggcggaggc gcccttcgcc 240
 gggcagaact ggttaaagtc ctatggctat ctgcttcctt atgactcacg ggcactctgc 300
 ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360
 20 ccggtcaccg gtgtgttgga tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggt 420
 gtccctgata acccccactt aagccgtagg cggagaaaca agcgctatgc cctgactgga 480
 cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
 gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgacccca 600
 ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagtg accggaagga ggcagacatc 660
 25 atgatctttt ttgcttctgg ttcccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720
 ttccctggcc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacaccca ctttgactcc 780
 gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctggtggct 840
 gtgcatgagc tggggccacgc gctgggactg gagcactcca gcgacccag cgccatcatg 900
 gcgccccttct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960
 30 ggcattccaga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agcccacaag gccactccct 1020
 aactcctccg tccgcaggat ccactacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080
 cccctcggc cgcctcctcg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140
 gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200
 tggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260
 35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcctcgac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320
 gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg tttaaggagg tgacgggtga gcctgggtac 1380
 cccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgccccgtg aaggcattga cacagctctg 1440
 cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaggcg agcgggtactg gcgctacagc 1500
 gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaagggcatc 1560
 40 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aaggaaggat attacaccta tttctacaag 1620
 ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctaccgcgc 1680
 aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
 cggtgcccc aggacgacgt ggacatcatg gtgaccatca acgatgtgcc gggctccgtg 1800
 aacgccgtgg ccgtggatcat cccctgcac ctgtccctct gcacccctgt gctggtctac 1860
 45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcggcca 1920
 gtccaggaat ggggtgtga 1938

50 <210> 77
 <211> 1689
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> MT6MMP
 <310> AJ27137

<400> 77
 60 atgcggctgc ggctccggtt tctggcgctg ctgcttctgc tgctggcacc gccgcgcgc 60
 gcccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctgggcgtgg actggctgac tcgctatggt 120
 tacctgccgc caccaccacc tgcccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180
 gccatcaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgccggaga ccggccgcat ggaccaggg 240

5	acagtggcca	ccatgcgtaa	gccccgctgc	tccctgectg	acgtgctggg	ggtggcgggg	300
	ctggtcaggg	ggcgtcgccg	gtacgctctg	agcggcagcg	tgtggaagaa	gcgaaccctg	360
	acatggaggg	tacgttcctt	ccccagagc	tcccagctga	gccaggagac	cgtgcgggtc	420
	ctcatgagct	atgccttgat	ggcctggggc	atggagtcag	gcctcacatt	tcatgaggtg	480
	gattcccccc	agggccagga	gcccgcacatc	ctcatcgact	ttgcccgcgc	cttccaccag	540
	gacagctacc	ccttcgacgg	gttggggggc	accctagccc	atgccttctt	ccctggggag	600
	caccccatct	ccggggacac	tacttttgac	gatgaggaga	cctggacttt	tgggtcaaaa	660
	gacggcgagg	ggaccgacct	gtttgccgtg	gctgtccatg	agtttggcca	cgccttgggc	720
	ctggggcact	cctcagcccc	caactccatt	atgaggccct	tctaccaggg	tccggtgggc	780
10	gaccctgaca	agtaccgcct	gtctcaggat	gaccgcgatg	gcctgcagca	actctatggg	840
	aaggcgcccc	aaaccccata	tgacaagccc	acaaggaaac	ccctggctcc	tccgccccag	900
	cccccgccct	cgcccacaca	cagcccatcc	ttccccatcc	ctgacgatg	tgagggcaat	960
	tttgacgcca	tcgccaacat	ccgaggggaa	actttcttct	tcaaaggccc	ctggttcttg	1020
	cgcctccagc	cctccggaca	gctggtgtcc	ccgcgaccgc	cacggctgca	ccgcttcttg	1080
15	gaggggctgc	ccgcccaggt	gaggggtggtg	caggccgcct	atgctcggca	ccgagacggc	1140
	cgaatcctcc	tcttttagcgg	gccccagttc	tgggtgttcc	aggaccggca	gctggagggc	1200
	ggggcgcggc	cgctcacgga	gctggggctg	cccccgggag	aggaggtgga	cgcctgttcc	1260
	tcgtggccac	agaacgggaa	gacctacctg	gtccgcggcc	ggcagtactg	gcgctacgac	1320
	gagggcgcg	cgcgcccgga	ccccggctac	cctcgcgacc	tgagcctctg	ggaaggcgcg	1380
20	ccccctccc	ctgacgatgt	caccgtcagc	aacgcagggtg	acacctactt	cttcaagggc	1440
	gcccactact	ggcgcttccc	caagaacagc	atcaagaccg	agccggacgc	ccccagccc	1500
	atggggccca	actggctgga	ctgccccgcc	ccgagctctg	gtccccgcgc	ccccaggccc	1560
	cccaaagcga	cccccggtgc	cgaaacctgc	gattgtcagt	gcgagctcaa	ccaggccgca	1620
25	ggacgttggc	ctgctcccat	cccgctgctc	ctcttgcccc	tgctggtggg	gggtgtagcc	1680
	tcccgtctga						1689

30 <210> 78
 <211> 1749
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> MTMMP
 <310> X90925

40	atgtctcccc	ccccaaagacc	ctcccgttgt	ctcctgctcc	ccctgctcac	gctcggcacc	60
	gcgctcgcc	ccctcggtctc	ggcccaaagc	agcagcttca	gccccgaagc	ctggctacag	120
	caatatggct	acctgcctcc	cggggacctc	cgtacccaca	cacagcgctc	acccagtc	180
	ctctcagcgg	ccatcgctgc	catgcagaag	ttttacggct	tgcaagtaac	aggcaaagct	240
	gatgcagaca	ccatgaaggc	catgaggcgc	ccccgatgtg	gtgttccaga	caagtttggg	300
	gctgagatca	aggccaatgt	tcgaagggaag	cgctacgcca	tccagggctc	caaattggca	360
	cataatgaaa	tacttttctg	catccagaat	tacaccccca	aggtgggcga	gatatgccaca	420
45	tacgaggcca	ttcgcaaggc	gttccgcgtg	tgggagagt	ccacaccact	gcgcttccgc	480
	gaggtgccct	atgcctacat	ccgtgagggc	catgagaagc	aggccgacat	catgatcttc	540
	tttgccgagg	gcttccatgg	cgacagcacg	cccttcgatg	gtgagggcgg	cttcctggcc	600
	catgcctact	tcccaggccc	caacattgga	ggagacaccc	actttgactc	tgccgagcct	660
	tggactgtca	ggaatgagga	tctgaatgga	aatgacatct	tcctggtggc	tgtgcacgag	720
50	ctggggccatg	ccctggggct	cgagcattcc	agtgaccctc	cggccatcat	ggcacccttt	780
	taccagtgga	tggacacgga	gaattttgtg	ctgcccgatg	atgaccgccc	gggcatccag	840
	caactttatg	ggggtgagtc	agggttcccc	accaagatgc	ccctcaacc	caggactacc	900
	tcccggcctt	ctgttcctga	taaacccaaa	aacccacct	atgggccc	catctgtgac	960
	gggaactttg	acaccgtggc	catgctccga	ggggagatgt	ttgtcttcaa	ggagcgctgg	1020
55	ttctggcggg	tgaggaataa	ccaagtgatg	gatggatacc	caatgccc	tggccagttc	1080
	tggcgggggc	tgccctgcgtc	catcaacact	gcctacgaga	ggaaggatgg	caaattcgtc	1140
	ttcttcaaag	gagacaagca	ttgggtgttt	gatgaggcgt	ccctggaacc	tggctacccc	1200
	aagcacatta	aggagctggg	ccgagggctg	cctaccgaca	agattgatgc	tgctctcttc	1260
	tggatgccca	atggaaagac	ctacttcttc	cgtggaaaca	agtactaccg	tttcaacgaa	1320
60	gagctcaggg	cagtggatag	cgagtacccc	aagaacatca	aagtctggga	agggatccct	1380
	gagtctccca	gagggtcatt	catgggcagc	gatgaagtct	tacttactt	ctacaagggg	1440
	aacaaatact	ggaaattcaa	caaccagaag	ctgaaggtag	aaccgggcta	ccccaaagcca	1500

5 gcccctgaggg actgggatggg ctgcccacatcg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620
gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtgggcct tgcagtcttc 1680
ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcggtc cctgctggac 1740
aaggtctga 1749

10 <210> 79
<211> 744
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15 <300>
<302> FGF1
<310> XM003647

20 <400> 79
atggccgcgg ccacgcctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgcagg 180
ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtacca gggttatattg caggcaaggc 240
tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga 360
acagggttgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
25 cctgaatgca agtttaaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggtttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
ttggaagtgt ccatgtaccg agaacctct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

35 <210> 80
<211> 468
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF2
<310> NM002006

45 <400> 80
atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60
ttcccggccc gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120
ctgcgcatcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgcta 240
cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt cttaaagtgt tacggatgag 300
tggtttcttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccggtc aaggaaatac 360
accagttggt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggtac caaacagga 420
50 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

55 <210> 81
<211> 756
<212> DNA
<213> Homo sapiens

60 <300>
<302> FGF23
<310> NM020638

<400> 81

	atggttggggg	cccgcctcag	gctctgggtc	tgtgccttgt	gcagcgtctg	cagcatgagc	60
	gtcctcagag	cctatcccaa	tgcctcccca	ctgctcggct	ccagctgggg	tggcctgata	120
	cacctgtaca	cagccacagc	caggaacagc	taccacctgc	agatccacaa	gaatggccat	180
	gtggatggcg	caccccatca	gaccatctac	agtgccttga	tgatcagatc	agaggatgct	240
5	ggctttgtgg	tgattacagg	tgtgatgagc	agaagatacc	tctgcatgga	tttcagaggc	300
	aacatTTTTTg	gatcacacta	tttcgacccg	gagaactgca	ggttccaaca	ccagacgctg	360
	gaaaacgggt	acgacgtcta	ccactctcct	cagtatcact	tcctgggtcag	tctgggcccgg	420
	gcgaagagag	ccttcctgcc	aggcatgaac	ccacccccgt	actcccagtt	cctgtcccgg	480
	aggaacgaga	tcccccta	tcacttcaac	acccccatac	cacggcgcca	cacccggagc	540
10	gccgaggacg	actcggagcg	ggacccccctg	aacgtgctga	agccccgggc	ccggatgacc	600
	ccggccccgg	cctcctgttc	acaggagctc	ccgagcgccg	aggacaacag	cccgatggcc	660
	agtgacccat	taggggtggg	caggggcccgt	cgagtgaaca	cgcacgctgg	gggaacgggc	720
	ccggaaggct	gccgcccctt	cgccaagtgc	atctag			756
15	<210> 82						
	<211> 720						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
20	<300>						
	<302> FGF3						
	<310> NM005247						
25	<400> 82						
	atgggcctaa	tctggctgct	actgctcagc	ctgctggagc	ccggctggcc	cgcagcgggc	60
	cctggggcgc	ggttgccggc	cgatgcgggc	ggccgtggcg	gcgtctacga	gcaccttggc	120
	ggggcgcccc	ggcgccgcaa	gctctactgc	gccacgaagt	accacctcca	gctgcacccg	180
	agcggccgcg	tcaacggcag	cctggagaac	agcgccctaca	gtatttttga	gataacggca	240
30	gtggaggttg	gcattgtggc	catcaggggt	ctcttctccg	ggcgggtacct	ggccatgaac	300
	aagaggggac	gactctatgc	ttcggagcac	tacagcgccg	agtgcgagtt	tgtggagcgg	360
	atccacgagc	tgggctataa	tacgtatgcc	tcccggctgt	accggacggg	gtctagtacg	420
	cctggggccc	gccggcagcc	cagcgccgag	agactgtggg	acgtgtctgt	gaacggcaag	480
	ggcgggcccc	gcaggggctt	caagacccgc	cgcacacaga	agtcctccct	gttcctgccc	540
35	cgcggtgctg	accacagggg	ccacgagatg	gtgcggcagc	tacagagtgg	gctgcccaga	600
	ccccctggta	aggggggtcca	gccccgacgg	cggcggcaga	agcagagccc	ggataacctg	660
	gagccctctc	acgttcaggc	ttcagagactg	ggctcccagc	tggaggccag	tgcgcactag	720
40	<210> 83						
	<211> 807						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
45	<300>						
	<302> FGF5						
	<310> NM004464						
50	<400> 83						
	atgagcttgt	ccttcctcct	cctcctcttc	ttcagccacc	tgatcctcag	cgcttgggct	60
	cacgggggaga	agcgtctcgc	ccccaaaggg	caacccggac	ccgctgccac	tgataggaac	120
	cctataggct	ccagcagcag	acagagcagc	agtagcgcta	tgtcttcctc	ttctgcctcc	180
	tcctcccccg	cagcttctct	gggcagccaa	ggaagtggct	tggagcagag	cagtttccag	240
	tggagccccct	cggggcgccg	gaccggcagc	ctctactgca	gagtgggcat	cggtttccat	300
55	ctgcagatct	accgggatgg	caaagtcaat	ggatcccacg	aagccaatat	gttaagtgtt	360
	ttggaaatat	ttgctgtgtc	tcaggggatt	gtaggaatac	gaggagtgtt	cagcaacaaa	420
	tttttagcga	tgtcaaaaaa	aggaaaactc	catgcaagtg	ccaagtccac	agatgactgc	480
	aagttcaggg	agcgttttca	agaaaatagc	tataatacct	atgcctcagc	aatacataga	540
	actgaaaaaa	cagggcgggg	gtggatgtgt	gccctgaata	aaagaggaaa	agccaaacga	600
60	gggtgcagcc	cccgggttaa	accccagcat	atctctaccc	attttcttcc	aagattcaag	660
	cagtcggagc	agccagaact	ttcttttcacg	gttactgttc	ctgaaaagaa	aatccacct	720
	agccctatca	agtcaaagat	tcccctttct	gcacctcgga	aaaataccaa	ctcagtga	780

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84
 <211> 649
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> FGF8
 <310> NM006119

<400> 84
 15 atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60
 caagcccagg taactgttca gtcctcacct aattttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
 ctggtgacgg atcagctcag ccgccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180
 agcgggaagc acgtgcaggt cctggccaac aagcgcacat acgccatggc agaggacggc 240
 gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtccga 300
 ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360
 20 aacggcaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
 ctgcagaatg ccaagtacga gggctggtac atggccttca cccgcaaggg ccggccccgc 480
 aagggctcca agacgcggca gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgccccgg 540
 ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccc gcccttcacg 600
 25 cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

30 <210> 85
 <211> 2466
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> FGFR2
 <310> NM000141

<400> 85
 40 atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
 gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagaggtg 180
 cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgac agttggacta aggatggggg gcacttgggg 240
 cccaacaata ggacagtgc tattggggag tacttgacga taaagggcgc cacgcctaga 300
 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgcg 420
 gaagattttg tcagtgaaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
 45 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaaca ctgtcaagtt tcgctgcca 540
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaatagaata cgggtccatc 720
 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc 780
 50 ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggt 840
 tacagtgatg ccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
 tacgggcccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg 960
 gacaaagaga ttgaggttct ctatatccgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
 acgtgcttgg cgggtaatte tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080
 55 ccagcgcttg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
 tactgcatag ggtcttctt aatcgctgt atggtggtaa cagtcacctt gtgccgaatg 1200
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaa 1260
 cgtatcccc ctcgggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320
 aacacccccg tggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
 60 gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440
 ctgacactgg gcaagcccct gggagaaggt tgctttgggc aagtggatcat ggcggaagca 1500
 gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

	gatgatgcc	cagagaaaga	cctttctgat	ctggtgtcag	agatggagat	gatgaagatg	1620
	attgggaaac	acaagaatat	cataaatctt	cttggagcct	gcacacagga	tgggcctctc	1680
	tatgtcatag	ttgagtatgc	ctctaaaggc	aacctccgag	aataacctccg	agcccggagg	1740
	ccacccggga	tggagtactc	ctatgacatt	aaccgtgttc	ctgaggagca	gatgaccttc	1800
5	aaggacttgg	tgtcatgcac	ctaccagctg	gccagaggca	tggagtactt	ggcttcccaa	1860
	aaatgtattc	atcgagattt	agcagccaga	aatgttttgg	taacagaaaa	caatgtgatg	1920
	aaaatagcag	actttggact	cgccagagat	atcaacaata	tagactatta	caaaaagacc	1980
	accaatgggc	ggcttccagt	caagtggatg	gctccagaag	ccctgtttga	tagagtatac	2040
	actcatcaga	gtgatgtctg	gtccttcggg	gtgttaaatgt	gggagatctt	cactttaggg	2100
10	ggctcgccct	acccagggat	tcccggtggag	gaacttttta	agctgctgaa	ggaaggacac	2160
	agaatggata	agccagccaa	ctgcaccaac	gaactgtaca	tgatgatgag	ggactgttgg	2220
	catgcagtgc	cctcccagag	accaacgttc	aagcagttgg	tagaagactt	ggatcgaatt	2280
	ctcactctca	caaccaatga	ggaatacttg	gacctcagcc	aacctctcga	acagtattca	2340
	cctagttacc	ctgacacaag	aagttcttgt	tcttcaggag	atgattctgt	tttttctcca	2400
15	gaccccatgc	cttacgaacc	atgccttcct	cagtatccac	acataaacgg	cagtgttaaa	2460
	acatga						2466
	<210> 86						
20	<211> 2421						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> FGFR3						
	<310> NM000142						
	<400> 86						
	atgggcgccc	ctgcctgcgc	cctcgcgctc	tgcgtggccg	tggccatcgt	ggccggcgcc	60
30	tcctcggagt	ccttggggac	ggagcagcgc	gtcgtggggc	gagcggcaga	agtcccgggc	120
	ccagagcccc	gccagcagga	gcagttggtc	ttcggcagcg	gggatgctgt	ggagctgagc	180
	tgtccccgcg	ccgggggtgg	tcccatgggg	cccactgtct	gggtcaagga	tggcacaggg	240
	ctggtgccct	cggagcgtgt	cctggtgggg	ccccagcggc	tgcaggtgct	gaatgcctcc	300
	cacgaggact	ccggggccta	cagctgccgg	cagcggctca	cgcagcgctg	actgtgccac	360
35	ttcagtgtgc	gggtgacaga	cgctccatcc	tcgggagatg	acgaagacgg	ggaggacgag	420
	gctgaggaca	caggtgtgga	cacagggggc	ccttactgga	cacggcccga	gcggatggac	480
	aagaagctgc	tggccgtgcc	ggccgcacaac	accgtccgct	tccgctgccc	agccgctggc	540
	aacccccactc	cctccatctc	ctggctgaag	aacggcaggg	agttccgcgg	cgagcaccgc	600
	attggaggca	tcaagctgcg	gcacagcag	tggagcctgg	tcattggaaag	cgtggtgccc	660
40	tcggaccgcg	gcaactacac	ctgcgtcgtg	gagaacaagt	ttggcagcat	ccggcagacg	720
	tacacgctgg	acgtgctgga	gcgtcccccg	caccggccca	tcctgcaggc	ggggctgccc	780
	gccaaccaga	cggcggtgct	gggcagcgac	gtggagtctc	actgcaaggt	gtacagtga	840
	gcacagcccc	acatccagtg	gctcaagcac	gtggagggtga	acggcagcaa	gggtgggccc	900
	gacggcacac	cctacgttac	cgtgctcaag	acggcggggc	ctaaccaccac	cgacaaggag	960
45	ctagaggttc	tctccttgca	caacgtcacc	tttgaggacg	ccggggagta	cacctgcctg	1020
	gcgggcaatt	ctattgggtt	ttctcatcac	tctgcgtggc	tgggtggtgct	gccagccgag	1080
	gaggagctgg	tggaggctga	cgaggcgggc	agtgtgtatg	caggcatcct	cagctacggg	1140
	gtgggcttct	tcctgttcat	cctggtgggtg	gcggctgtga	cgctctgccc	cctgcgcagc	1200
	ccccccaaga	aaggcctggg	ctccccacc	gtgcacaaga	tctcccgtct	cccgtcaag	1260
50	cgacagggtg	ccctggagtc	caacgcgtcc	atgagctcca	acacaccact	ggtgcgcac	1320
	gcaaggctgt	cctcagggga	gggccccacg	ctggccaatg	tctccgagct	cgagctgcct	1380
	gccgacccca	aatgggagct	gtctcggggc	cggctgacct	tgggcaagcc	ccttggggag	1440
	ggctgcttcg	gccaggtggt	catggcggag	gccatcgcca	ttgacaagga	ccgggcccgc	1500
	aagcctgtca	ccgtagccgt	gaagatgctg	aaagacgatg	ccactgacaa	ggacctgtcg	1560
55	gacctggtgt	ctgagatgga	gatgatgaag	atgatcgga	aacacaaaaa	catcatcaac	1620
	ctgctggggc	cctgcacgca	gggcccggcc	ctgtacgtgc	tgggtggagta	cgcgcccaag	1680
	ggtaacctgc	gggagtctct	gcgggcgcgg	cgcccccg	gcctggacta	ctccttcgac	1740
	acctgcaagc	cgcccagga	gcagctcacc	ttcaaggacc	tgggtgtcctg	tgcctaccag	1800
	gtggcccggg	gcatggagta	cttggcctcc	cagaagtga	tccacaggga	cctggctgcc	1860
60	cgcaatgtgc	tgggtgaccga	ggacaacgtg	atgaagatcg	cagacttcgg	gctggcccgg	1920
	gacgtgcaca	acctcgacta	ctacaagaag	acaaccaacg	gccggctgcc	cgtgaagtgg	1980
	atggcgccctg	aggccttggt	tgaccgagtc	tacactcacc	agagtgcagt	ctggctcctt	2040

5	gggggtcctgc	tctgggagat	cttcacgctg	ggggggtccc	cgtaccccgg	catccctgtg	2100
	gaggagctct	tcaagctgct	gaaggagggc	caccgcatgg	acaagcccgc	caactgcaca	2160
	cacgacctgt	acatgatcat	gcgggagtg	tggcatgccg	cgccctccca	gaggcccacc	2220
	ttcaagcagc	tgggtggagga	cctggaccgt	gtccttaccg	tgacgtccac	cgacgagtac	2280
	ctggacctgt	cggcgccttt	cgagcagtac	tccccgggtg	gccaggacac	cccagctcc	2340
	agctcctcag	gggacgactc	cgtgtttgcc	cacgacctgc	tgcccccggc	cccaccage	2400
	agtgggggct	cgcgagcgtg	a				2421
10	<210> 87						
	<211> 2102						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> HGF						
	<310> E08541						
	<400> 87						
20	atgcagaggg	acaaaggaaa	agaagaaata	caattcatga	attcaaaaaa	tcagcaaaga	60
	ctacccta	caaaatagat	ccagcactga	agataaaaac	caaaaaagt	aatactgcag	120
	accaatgtgc	taatagatgt	actaggaata	aaggacttcc	attcacttgc	aaggcttttg	180
	tttttgataa	agcaagaaaa	caatgcctct	ggttccccct	caatagcatg	tcaagtggag	240
	tgaaaaaaga	atttggccat	gaatttgacc	tctatgaaaa	caaagactac	attagaaact	300
25	gcatcattgg	taaaggacgc	agctacaagg	gaacagtatc	tatcactaag	agtggcatca	360
	aatgtcagcc	ctggagtcc	atgataccac	acgaacacag	ctttttgcct	tcgagctatc	420
	ggggtaaaga	cctacaggaa	aactactgtc	gaaatcctcg	aggggaagaa	gggggacct	480
	ggtgtttcac	aagcaatcca	gaggtacgct	acgaagtctg	tgacattcct	cagtgttcag	540
	aagttgaatg	catgacctgc	aatggggaga	gttatcgagg	tctcatggat	catacagaat	600
30	caggcaagat	ttgtcagcgc	tgggatcatc	agacaccaca	ccggcacaaa	ttcttgccctg	660
	aaagatatcc	cgacaagggc	tttgatgata	attattgccg	caatcccgat	ggccagccga	720
	ggccatggtg	ctatactctt	gacctcaca	cccgtggga	gtactgtgca	attaaaacat	780
	gcgctgacaa	tactatgaat	gacactgatg	ttcctttgga	aacaactgaa	tgcattccaag	840
	gtcaaggaga	aggctacagg	ggcactgtca	ataccatttg	gaatggaatt	ccatgtcagc	900
35	gttgggattc	tcagtatcct	cacgagcatg	acatgactcc	tgaaaatttc	aagtgcgaagg	960
	acctacgaga	aaattactgc	cgaaatccag	atgggtctga	atcaccctgg	tgttttacca	1020
	ctgatccaaa	catccgagtt	ggctactgct	cccaaattcc	aaactgtgat	atgtcacatg	1080
	gacaagattg	ttatcgtggg	aatggcaaaa	attatatggg	caacttatcc	caaacaagat	1140
	ctggactaac	atgttcaatg	tgggacaaga	acatggaaga	cttacatcgt	catatcttct	1200
40	gggaaccaga	tgcaagtaag	ctgaatgaga	attactgccg	aaatccagat	gatgatgctc	1260
	atggaccctg	gtgctacacg	ggaaatccac	tcattccttg	ggattattgc	cctatttctc	1320
	gttgtgaagg	tgataccaca	cctacaatag	tcaattttaga	ccatcccgta	atatcttggtg	1380
	ccaaaaggaa	acaattgcga	gttgtaaata	ggattccaac	acgaacaaac	ataggatgga	1440
	tggttagttt	gagatacaga	aataaacata	tctgcggagg	atcattgata	aaggagagtt	1500
45	gggttcttac	tgcacgacag	tgtttccctt	ctcgagactt	gaaagattat	gaagcttggc	1560
	ttggaattca	tgatgtccac	ggaagaggag	atgagaaatg	caaacagggt	ctcaatgttt	1620
	cccagctggt	atatggccct	gaaggatcag	atctgggttt	aatgaagctt	gccaggcctg	1680
	ctgtcctgga	tgattttggt	agtacgattg	atttacctaa	ttatggatgc	acaattcctg	1740
	aaaagaccag	ttgcagtgtt	tatggctggg	gtacactgg	attgatcaac	tatgatggcc	1800
50	tattacgagt	ggcacatctc	tatataatgg	gaaatgagaa	atgcagccag	catcatcgag	1860
	ggaaggtgac	tctgaatgag	tctgaaatat	gtgctggggc	tgaaaagatt	ggatcaggac	1920
	catgtgaggg	ggattatggt	ggcccacttg	tttgtgagca	acataaaatg	agaatggttc	1980
	ttggtgtcat	tgttcctggt	cgtggatgtg	ccattccaaa	tcgtcctggt	atttttgtcc	2040
	gagtagcata	ttatgcaaaa	tggatacaca	aaattatttt	aacatataag	gtaccacagt	2100
55	ca						2102
	<210> 88						
	<211> 360						
60	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						

<300>

<302> ID3

<310> XM001539

5 <400> 88

atgaaggcgc	tgagcccggg	gcgcggctgc	tacgaggcgg	tgtgctgcct	gtcggaacgc	60
agtctggcca	tgcgccgggg	ccgagggaag	ggcccggcag	ctgaggagcc	gctgagcttg	120
ctggacgaca	tgaaccactg	ctactcccgc	ctgcgggaac	tggtaccggg	agtcccagaga	180
ggcactcagc	ttagccaggt	ggaaatccta	cagcgcgtca	tcgactacat	tctcgacctg	240
10 caggtagtcc	tggccgagcc	agcccctgga	ccccctgatg	gccccacct	tcccatccag	300
acagccgagc	tcactccgga	acttgctcatc	tccaacgaca	aaaggagctt	ttgccactga	360

<210> 89

15 <211> 743

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

20 <302> IGF2

<310> NM000612

<400> 89

atgggaatcc	caatggggaa	gtcgatgctg	gtgctttctca	ccttcttggc	cttcgcctcg	60
25 tgctgcattg	ctgcttaccg	ccccagtgag	accctgtgcg	gcggggagct	ggtggacacc	120
ctccagttcg	tctgtgggga	ccgcggcttc	tacttcagca	ggcccgcgaag	ccgtgtgagc	180
cgtcgcagcc	gtggcatcgt	tgaggagtgc	tgtttcgcga	gctgtgacct	ggccctcctg	240
gagacgtact	gtgctacccc	cgccaagtcc	gagagggacg	tgtcgacccc	tccgaccgtg	300
cttccggaca	acttccccag	ataccccggt	ggcaagttct	tccaatatga	cacctggaag	360
30 cagtccaccc	agcgcctgcg	caggggcctg	cctgccctcc	tgcgtgcccc	ccgggggtcac	420
gtgctcgcca	aggagctcga	ggcgcttcagg	gaggccaaac	gtcacccgtcc	cctgattgct	480
ctacccaccc	aagaccccgc	ccacgggggc	gcccccccag	agatggccag	caatcggaag	540
tgagcaaaac	tgccgcaagt	ctgcagcccc	gcgccaccat	cctgcagcct	cctcctgacc	600
acggacgttt	ccatcagggt	ccatccccga	aatctctcgg	ttccacgtcc	ccctggggct	660
35 tctcctgacc	cagtcctcgt	gccccgcctc	cccgaacag	gctactctcc	tcggccccct	720
ccatcgggct	gaggaagcac	agc				743

<210> 90

40 <211> 7476

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

45 <302> IGF2R

<310> NM000876

<400> 90

atggggggccg	ccgcccggccg	gagccccccac	ctggggggccg	cgcccggccc	ccgcccgcag	60
50 cgctctctgc	tcctgctgca	gctgctgctg	ctcgctcgctg	ccccgggggtc	cacgcaggcc	120
caggccgccc	cggtccccga	gctgtgcagt	tatacatggg	aagctgttga	taccaaaaat	180
aatgtacttt	ataaaatcaa	catctgtgga	agtgtggata	ttgtccagtg	cgggccatca	240
agtgtgtgtt	gtatgcacga	cttgaagaca	cgcacttatc	attcagtggt	tgactctgtt	300
ttgagaagtg	caaccagatc	tctcctggaa	ttcaacacaa	cagtgtgctg	tgaccagcaa	360
55 ggcacaaatc	acagagtcca	gagcagcatt	gccttcctgt	gtgggaaaac	cctgggaact	420
cctgaatttg	taactgcaac	agaatgtgtg	cactactttg	agtggaggac	cactgcagcc	480
tgcaagaaag	acataattta	agcaaataag	gaggtgccat	gctatgtgtt	tgatgaagag	540
ttgaggaagc	atgatctcaa	tcctctgata	aagcttagtg	gtgcctactt	ggtggatgac	600
60 tccgatccgg	acacttctct	attcatcaat	gtttgtagag	acatagacac	actacgagac	660
ccaggttcac	agctgcgggc	ctgtcccccc	ggcactgccg	cctgcctggg	aagaggacac	720
caggcgtttg	atgttggcca	gccccgggac	ggactgaagc	tggtgcgcaa	ggacaggctt	780
gtcctgagtt	acgtgagggg	agaggcagga	aagctagact	tttgtgatgg	tcacagccct	840

	gcggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgtcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaactc	900
	acagctaaat	ccaactgccg	ctatgaaatt	gagtggatta	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
	ctcacaccac	ttgcccagag	cggagggttca	tcctatatatt	cagatggaaa	agaatatttg	1080
5	ttttatttga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gtttgccaag	tgaaaaagag	cgatacctct	caagtcaaag	cagcaggaag	ataccacaat	1200
	cagaccctcc	gatattcgga	tggagacctc	accttgatat	attttgagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggt	ttcagcggat	gagcgtcata	aactttgagt	gcaataaaac	cgcaggtaac	1320
	gatgggaaag	gaactcctgt	attcacaggg	gagggtgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
10	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tctgcggtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgctgggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	aagaagcatt	ttttcattaa	tatttgctac	1560
	agagtgcctg	aggaaggcaa	ggcacgaggg	tgtcccagag	acgcggcagt	gtgtgcagtg	1620
	gataaaaatg	gaagtaaaaa	tctgggaaaa	tttattttct	ctcccatgaa	agagaaagga	1680
15	aacattcaac	tctcttattc	agatgggtgat	gattgtgggtc	atggcaagaa	aattaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccagggtgat	ctggaaagtg	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	gttgctttta	tgagtttgag	tggcgcacag	ctgcggcctg	tgtgctgtct	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacggctctt	gactcccagg	cagggttttc	ttttgactta	1920
	tcacctctca	caaagaaaaa	tgggtgcctat	aaagttgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaatgtgt	gtggcccggg	gtctgtgagc	ccctgtcagc	cagactcagg	agcctgccag	2040
	gtggcaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaac	ttgggtctga	gtaatgcgaa	gctttcatat	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccggg	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
25	ccggaggagc	ccctggaatg	cgtagtgacc	gacccctcca	cgctggagca	gtacgacctc	2340
	tccagtctgg	caaaatctga	aggtggcctt	ggaggaaact	ggtatgccat	ggacaactca	2400
	ggggaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagtg	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggtctgc	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcagggtccc	2520
	ttcactgaag	tggtttccat	cagtaacttg	ggaatggcaa	agaccggccc	ggtgggtgag	2580
30	gacagcggca	gcctccttct	ggaatacgtg	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgatggc	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	caccccatct	tttctctcaa	ctgggagtgt	gtggtcagtt	tctgttgaa	cacagaggct	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggataca	gaccaggctt	gctctataag	ggatcccaac	2820
	agtggatttg	tgtttaatct	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgtctctggc	2880
35	attgggaaga	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaatgc	ctgtctgtgg	gaccatcctg	2940
	ggaaaacctg	cttctggctg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	ccagcaaggc	cagtcggaat	tgagaaaagc	ctccagctgt	ccacagaggg	cttcatcact	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgccaaa	ggtaccgctg	atgcttttat	cgtccgcttt	3120
	gtttgcaatg	atgatgttta	ctcaggggccc	ctcaaattcc	tgcatacaaga	tatcgactct	3180
40	gggcaaggga	tccgaaacac	ttactttgag	tttgaaaccg	cgttggcctg	tgttccttct	3240
	ccagtggact	gccaagtcac	cgacctggct	ggaaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagtcagga	aaccttgga	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tatttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	attcctggat	gccagggcag	cgcagtgggg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aatctgggtg	tgggtgcagat	gagtcccaa	3480
45	gccgcggcga	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagtg	tgggaaccag	3540
	cgcttctcca	ccaggatcac	gtttgagtgt	gctcagatat	cgggctcacc	agcatttcag	3600
	cttcaggatg	gttgtgagta	cgtgtttatc	tggagaactg	tggaaagcctg	tcccgttgtc	3660
	agagtggaa	gggacaactg	tgaggtgaaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagcccctgg	gcctcaacga	caccatcgtg	agcgtggcg	aatacactta	ttacttccgg	3780
50	gtctgtggga	agctttcctc	agacgtctgc	cccacaagtg	acaagtccaa	ggtggtctcc	3840
	tcatgtcagg	aaaagcggga	accgcaggga	tttcacaaag	tggcagggtct	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaatgg	cttggttaaaa	atgaacttca	cgggggggga	cacttgccat	3960
	aaggtttata	agcgtccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcggcca	4020
	gtatttctaa	aggagacttc	agattgttcc	tacttgtttg	agtggcgaac	gcagtatgcc	4080
55	tgcccacctt	tcgatctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggctggcaa	ctccttcgac	4140
	ctctcgtccc	tgtcaaggta	cagtgacaac	tgggaagcca	tcactgggac	gggggacccg	4200
	gagcactacc	tcatcaatgt	ctgcaagtct	ctggccccgc	aggctggcac	tgagccgtgc	4260
	cctccagaag	cagccgcgtg	tctgctgggt	ggctccaagc	ccgtgaacct	cggcagggtg	4320
	agggacggac	ctcagtggag	agatggcata	attgtcctga	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgtccagatg	ggattcggaa	aaagtcaacc	accatccgat	tcacctgcag	cgagagccaa	4440
	gtgaactcca	ggcccatggt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtacac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

5 ccaagcacag gacacctggt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620
 gcttacagcg agaagggggt ggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680
 cctggcgtgg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740
 ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800
 10 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgatc agtttcgtgt gcaggcctga ggccgggcca 4860
 accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctcctgg 4920
 cacacgccgc tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980
 gttgacttgt ctcccccttat tcatcgcact ggtgggttat aggcttatga tgagagttag 5040
 gatgatgcct ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata tttgtcagcc actaaatccc 5100
 15 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc gctgtgtgca aagtccctat tgatggctcc 5160
 cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220
 tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc ttagcggaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
 ctcacgcgtg ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gttaaggacc 5340
 agcgagtgcg actttgtggt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagttagg 5400
 20 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctccctctaca gcttcaactt gtccagcctt 5460
 tccacgagca cctttaagggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520
 tttgcagtcg ggccagaaca aggaggtgtg aaggacggag gagtctgtct gctctcagge 5580
 accaaggggg catccttttg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
 gaagcggtcg ttttaagtta cgtgaatggg gatcgttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700
 25 gtccctgtg tcttccctt catattcaat gggaagagct acgaggagt catcatagag 5760
 agcagggcga agctgtggtg tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820
 ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagt tgatgaagat 5880
 gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940
 30 tggaaaacaa aagtgtctg ccctccaaag aagtggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000
 aaaacctacg acctgcggct gctctcctct ctaccgggt cctggctcct ggtccacaac 6060
 ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aaggggccct gggctgctct 6120
 gaaagggcca gcatttgcag aaggaccaca actggtgacg tccaggctct gggactcgtt 6180
 cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagtgttg tcacgtactc caaaggttat 6240
 ccgtgtgggtg gaaataagac cgcacccctc gtgatagaat tgacctgtac aaagacggtg 6300
 35 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca ctactactt cagctgggac 6360
 tcccgggctg cctgcgccgt gaagcctcag gaggtgcaga tgggtgaatgg gaccatcacc 6420
 aacctataa atggcaagag cttcagcctc ggagataatt attttaagct gttcagagcc 6480
 tctggggaca tgaggacca tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttcctccatc 6540
 acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gccaacgat 6600
 40 cagcacttca gtcggaaagt tggaacctct gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
 gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttcctct aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
 tcttcacca tcttcttcca ctgtgacct ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780
 cacgagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840
 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggg gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900
 45 gaacggagcc aggagtcgg cgcgggtgct agcctgctgc tgggtggcgt cacctgctgc 6960
 ctgctggccc tgttgctcta caagaaggag aggagggaaa cagtataag taagctgacc 7020
 acttgctgta ggagaagtcc caacgtgtcc tacaaatact caaaggtgaa taaggaagaa 7080
 gagacagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tcctccacgg 7140
 50 cagggaaagg aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagttaa agccctcagc 7200
 tccctgcatg gggatgacca ggacagttag gatgaggttc tgacctccc agaggtgaaa 7260
 gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagttagaaa cgcacagagc 7320
 aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaaggcgagg 7380
 aaagggaagt ccagctctgc acagcagaag acagttagct ccaccaagct ggtgtccttc 7440
 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

<210> 91

<211> 4104

<212> DNA

55 <213> Homo sapiens

<300>

<302> IGF1R

<310> NM000875

60

<400> 91

atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

	gccgcgctct	cgctctggcc	gacgagtgga	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgcagctacc	gcttccccaa	gctcacggtc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cggtcacccg	cggctggaaa	ctcttctaca	actacgccct	ggtcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgac	480
	ctggatgcgg	tgtccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	ccccaagga	atgtggggac	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccaccat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgcccag	cacgtgtggg	660
	aagcgggctg	gcaccgagaa	caatgagtgc	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cgggtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccgcctca	cacctacagg	tttgagggtg	ggcgctgtgt	ggaccgtgac	840
	ttctgcgcca	acatcctcag	cgccgagagc	agcgactccg	aggggtttgt	gatccacgac	900
15	ggcgagtgca	tgcaggagtg	cccctcgggc	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcacccctt	gtgaagggtc	ttgcccgaag	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttactttctg	tcagatgctc	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tccgacgggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
	atcgaggtgg	tgacgggcta	cgtgaagatc	cgccattctc	atgccttggg	ctccttgtcc	1200
20	ttcctaataa	accttcgcct	catcctagga	gaggagcagc	tagaaggga	ttactccttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgccagca	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaagcag	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaa	tatgtgtttc	cgaaatttac	1380
	cgcattggag	aagtgcgggg	gactaaaggg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaaagt	gacgtcctgc	atcttcacctc	caccaccacg	1500
25	tcgaagaatc	gcatcatcat	aacctggcac	cggtagccgg	cccctgacta	cagggatctc	1560
	atcagcttca	ccgtttacta	caaggaagca	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctggaac	atgggtggag	tggacctccc	gcccacaag	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tgacctcac	catgggtggg	aacgaccata	tccgtggggc	caagagtggg	1800
30	atcttgtaca	ttcgcaccaa	tgcttcagtt	ccttccattc	ccttggacgt	tctttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaacctc	cctctctgcc	caacggcaac	1920
	ctgagttact	acattgtgcg	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatccccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacatt	2040
	gaggaggtca	cagagaaccc	caagactgag	gtgtgtgggtg	gggagaaagg	gccttgctgc	2100
35	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gccgagaagg	aggaggctga	ataccgcaa	2160
	gtctttgaga	atttcctgca	caactccatc	ttcgtgccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccaccatg	tccagccgaa	gcaggaacac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccga	cccgggaagag	ctggagacag	agtacctttt	ctttgagagc	2340
	agagtggata	acaaggagag	aactgtcatt	tctaaccttc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
40	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggct	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacttc	2460
	gtctttgcaa	ggactatgcc	cgcagaagga	gcagatgaca	ttcctggggc	agtgaacctg	2520
	gagccaaggc	ctgaaaactc	catcttttta	aagtggccgg	aacctgagaa	tcccaatgga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacggg	tcacaagttg	aggatcagcg	agaatgtgtg	2640
	tccagacagg	aatacaggaa	gtatggaggg	gccaaagctaa	accggctaaa	cccggggaac	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggtcgtggac	agatcctgtg	2760
	ttctttctatg	tccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgctctg	2820
	cccgtcgctg	tcctgttgat	cgtgggaggg	ttgggtgatta	tgtgtacgt	cttccataga	2880
	aagagaaata	acagcaggct	ggggaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	cccggagtac	2940
	ttcagcgctg	ctgatgtgta	cgttcctgat	gagtgaggag	tggctcggga	gaagatcacc	3000
50	atgagccggg	aacttgggca	ggggtcgttt	gggatgggtc	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtggtgaaag	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgcgtgaga	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagtt	caattgtcac	3180
	catgtggtgc	gattgctggg	tgtggtgtcc	caaggccagc	caacactggg	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaagttat	ctccgggtctc	tgaggccaga	aatggagaat	3300
55	aatccagtcc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgattc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacggcatgg	catacctcaa	cgccaataag	ttcgtccaca	gagaccttgc	tgcccgggaat	3420
	tgcattgtag	ccgaagattt	cacagtcaaa	atcggagatt	ttggtatgac	gcgagatatc	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggaggg	aaagggtctg	tgcccgtgcg	ctggatgtct	3540
	cctgagtccc	tcaaggatgg	agtcttcacc	acttactcgg	acgtctgggtc	cttcgggggtc	3600
60	gtcctctggg	agatcgccac	actggccgag	cagccctacc	agggcttgtc	caacgagcaa	3660
	gtccttcgct	tcgtcatgga	gggcggcctt	ctggacaagc	cagacaactg	tcctgacatg	3720
	ctgtttgaac	tgatgcgcac	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttcctg	3780

	gagatcatca	gcagcatcaa	agaggagatg	gagcctggct	tccgggaggt	ctccttctac	3840
	tacagcgagg	agaacaagct	gcccagagcg	gaggagctgg	acctggagcc	agagaacatg	3900
	gagagcgtcc	ccctggaccc	ctcggcctcc	tcgtcctccc	tgccactgcc	cgacagacac	3960
	tcaggacaca	aggccgagaa	cgcccccggc	cctgggggtgc	tggtcctccg	cgccagcttc	4020
5	gacgagagac	agccttacgc	ccacatgaac	gggggcccga	agaacgagcg	ggccttgccg	4080
	ctgccccagt	cttcgacctg	ctga				4104
	<210> 92						
10	<211> 726						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
15	<302> PDGFB						
	<310> NM002608						
	<400> 92						
	atgaatcgct	gctggggcgt	cttcctgtct	ctctgctgct	acctgcgtct	ggtcagcgcc	60
20	gagggggacc	ccattcccga	ggagctttat	gagatgctga	gtgaccactc	gatccgctcc	120
	tttgatgata	tccaacgcct	gctgcacgga	gaccccgag	aggaagatgg	ggccgagttg	180
	gacctgaaca	tgacccgctc	ccactctgga	ggcgagctgg	agagcttggc	tcgtggaaga	240
	aggagcctgg	gttccttgac	cattgctgag	ccggccatga	tcgccgagtg	caagacgcgc	300
	accgaggtgt	tcgagatctc	ccggcgctc	atagaccgca	ccaacgcaa	cttcctgggtg	360
25	tggccgcct	gtgtggaggt	gcagcgctgc	tccggctgct	gcaacaaccg	caacgtgcag	420
	tgccgcccc	cccaggtgca	gctgcgacct	gtccaggtga	gaaagatcga	gattgtgcgg	480
	aagaagccaa	tctttaagaa	ggccacgggt	acgctggaag	accacctggc	atgcaagtgt	540
	gagacagtgg	cagctgcacg	gcctgtgacc	cgaagcccgg	ggggttccca	ggagcagcga	600
	gcaaaaacgc	ccaaaactcg	ggtgaccatt	cggacgggtg	gagtcgcgg	gcccccaag	660
30	ggcaagcacc	ggaaattcaa	gcacacgcac	gacaagacgg	cactgaagga	gacccttgga	720
	gcctag						726
	<210> 93						
35	<211> 1512						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
40	<302> TGFbetaR1						
	<310> NM004612						
	<400> 93						
	atggaggcgg	cggctcgtgc	tccgcgtccc	cggctgctcc	tctcgtgct	ggcggcggcg	60
45	gcggcggcgg	cggcggcgct	gctcccgggg	gcgacggcgt	tacagtgttt	ctgccacctc	120
	tgtacaaaag	acaattttac	ttgtgtgaca	gatgggctct	gctttgtctc	tgtcacagag	180
	accacagaca	aagttataca	caacagcatg	tgtatagctg	aaattgactt	aattcctcga	240
	gataggccgt	ttgtatgtgc	accctcttca	aaaactgggt	ctgtgactac	aacatattgc	300
	tgcaatcagg	accattgcaa	taaaatagaa	cttccaacta	ctgtaaagtc	atcacctggc	360
50	cttggtcctg	tggaactggc	agctgtcatt	gctggaccag	tgtgcttcgt	ctgcatctca	420
	ctcatgttga	tggtctatat	ctgccacaac	cgcactgtca	ttcaccatcg	agtgcctaat	480
	gaagaggacc	cttcattaga	tcgccctttt	atttcagagg	gtactacgtt	gaaagactta	540
	atattatgata	tgacaacgtc	aggttctggc	tcaggtttac	cattgcttgt	tcagagaaca	600
	attgcgagaa	ctatttgtgt	acaagaaagc	attggcaaag	gtcgatttgg	agaagtttgg	660
55	agaggaaagt	ggcgggggaga	agaagttgct	gttaagatat	tctcctctag	agaagaacgt	720
	tcgtgggttcc	gtgaggcaga	gatttatcaa	actgtaatgt	tacgtcatga	aaacatcctg	780
	ggatttatag	cagcagacaa	taaagacaat	ggtacttgga	ctcagctctg	gttggtgtca	840
	gattatcatg	agcatggatc	cctttttgat	tacttaaaca	gatacacagt	tactgtggaa	900
	ggaatgataa	aacttgctct	gtccacggcg	agcggctctt	ccatcttca	catggagatt	960
60	gttggtaccc	aaggaaagcc	agccattgct	catagagatt	tgaaatcaaa	gaatatcttg	1020
	gtaaagaaga	atggaacttg	ctgtattgca	gacttaggac	tggcagtaag	acatgattca	1080
	gccacagata	ccattgatata	tgctccaaac	cacagagtgg	gaacaaaaag	gtacatggcc	1140

	cctgaagttc	tcgatgattc	cataaatatg	aaacattttg	aatccttcaa	acgtgctgac	1200
	atctatgcaa	tgggcttagt	attctgggaa	attgctcgac	gatgttccat	tgggtggaatt	1260
	catgaagatt	accaactgcc	ttattatgat	cttgtagctt	ctgacccatc	agttgaagaa	1320
	atgagaaaag	ttgtttgtga	acagaagtta	aggccaaata	tcccaaacag	atggcagagc	1380
5	tgtgaagcct	tgagagtaat	ggctaaaatt	atgagagaat	gttgggtatgc	caatggagca	1440
	gctaggctta	cagcattgcg	gattaagaaa	acattatcgc	aactcagtca	acaggaaggc	1500
	atcaaaatgt	aa					1512
10	<210> 94						
	<211> 4044						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> Flk1						
	<310> AF035121						
	<400> 94						
20	atgcagagca	agggtgctgct	ggccgctcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccggggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggagggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
25	tacaagtgt	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
30	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcg	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaacccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aacccggagt	900
35	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttgga	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccaccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tggaataccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
40	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtgggtc	ctctgggttg	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaactctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
	caaacgctga	catgtacggt	ctatgccatt	cctccccgcg	atcacatcca	ctgggtattgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgac	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccaggagg	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
45	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
	aggggtgatc	ccttcacagt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgttg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatgg	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtggggaga	gttgcccaca	1800
50	cctgttttga	agaacttgga	tactcttttg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgttg	2100
55	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aatcatttat	tctagtaggc	acggcgggtg	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcctcctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
60	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
	ggccgtggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580

	acttgcagga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatectcatt	catattgggtc	accatctcaa	tgtgggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgcaaa	2760
	tttggaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
5	aaaggggcac	gattccgtca	agggaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccctca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttctctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttatac	ggagaagaac	3120
10	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgcct	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctgggtc	tttgggtgtt	tgctgtggga	aataattttcc	3300
	ttaggtgctt	ctccatatcc	tggggtaaa	attgatgaag	aattttgtag	gcgattgaaa	3360
	gaaggaacta	gaatgagggc	ccctgattat	actacaccag	aaatgtacca	gaccatgctg	3420
15	gactgctggc	acggggagcc	cagtcagaga	cccacgtttt	cagagtgggt	ggaacatttg	3480
	ggaaatctct	tgcaagctaa	tgctcagcag	gatggcaaag	actacattgt	tcttccgata	3540
	tcagagactt	tgagcatgga	agaggattct	ggactctctc	tgccctacctc	acctgtttcc	3600
	tgtatggagg	aggaggaagt	atgtgacccc	aaattccatt	atgacaacac	agcaggaatc	3660
	agtcagtatc	tgcagaacag	taagcgaag	agccggcctg	tgagtgtaaa	aacatttgaa	3720
20	gatatcccgt	tagaagaacc	agaagtaaaa	gtaatcccag	atgacaacca	gacggacagt	3780
	ggtatgggtt	ttgcctcaga	agagctgaaa	actttggaag	acagaaccaa	attatctcca	3840
	tcttttgggtg	gaatgggtgc	cagcaaaagc	agggagtctg	tggcatctga	aggctcaaac	3900
	cagacaagcg	gctaccagtc	cggatatcac	tccgatgaca	cagacaccac	cgtgtactcc	3960
	agtgaggaag	cagaactttt	aaagctgata	gagattggag	tgcaaaccgg	tagcacagcc	4020
25	cagattctcc	agcctgactc	gggg				4044

<210> 95

<211> 4017

30 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> Flt1

35 <310> AF063657

<400> 95

	atggtcagct	actgggacac	cgggggtcctg	ctgtgcgcgc	tgctcagctg	tctgcttctc	60
	acaggatcta	gttcagggtc	aaaattaaaa	gatcctgaac	tgagttttaa	aggcaccacg	120
40	cacatcatgc	aagcaggcca	gacactgcat	ctccaatgca	ggggggaagc	agcccataaa	180
	tggtcttttg	ctgaaatggg	gagtaaggaa	agcgaaaggc	tgagcataac	taaatctgcc	240
	tgtggaagaa	atggcaaaca	attctgcagt	actttaacct	tgaacacagc	tcaagcaaac	300
	cacactggct	tctacagctg	caaatatcta	gctgtacct	cttcaaagaa	gaaggaaaca	360
	gaatctgcaa	tctatatatt	tattagtgat	acaggtagac	ctttcgtaga	gatgtacagt	420
45	gaaatccccg	aaattataca	catgactgaa	ggaagggagc	tcgtcattcc	ctgccggggt	480
	acgtcaccta	acatcactgt	tactttaaaa	aagtttccac	ttgacacttt	gatccctgat	540
	ggaaaacgca	taatctggga	cagtagaaag	ggcttcatca	tatcaaattg	aacgtacaaa	600
	gaaatagggc	ttctgacctg	tgaagcaaca	gtcaatgggc	atttgtataa	gacaaactat	660
	ctcacacatc	gacaaaccaa	tacaatcata	gatgtccaaa	taagcacacc	acgcccagtc	720
50	aaattactta	gaggccatac	tcttgtcctc	aattgtactg	ctaccactcc	cttgaacacg	780
	agagttcaaa	tgacctggag	ttaccctgat	gaaaaaaata	agagagcttc	cgtaaggcga	840
	cgaattgacc	aaagcaattc	ccatgccaac	atattctaca	gtgttcttac	tattgacaaa	900
	atgcagaaca	aagacaaagg	actttatact	tgtcgtgtaa	ggagtggacc	atcattcaaa	960
	tctgttaaca	cctcagtgca	tatatatgat	aaagcattca	tcactgtgaa	acatcgaaaa	1020
55	cagcaggtgc	ttgaaaccgt	agctggcaag	cggctcttacc	ggctctctat	gaaagtgaag	1080
	gcatttccct	cgccggaagt	tgtatgggtt	aaagatgggt	tacctgcgac	tgagaaatct	1140
	gctcgctatt	tgactcgtgg	ctactcgtta	attatcaagg	acgtaactga	agaggatgca	1200
	gggaattata	caatcttgct	gagcataaaa	cagtcaaattg	tgtttaaaaa	cctcactgcc	1260
	actctaattg	tcaatgtgaa	accccagatt	tacgaaaagg	cogtgtcatc	gtttccagac	1320
60	ccggctctct	accactggg	cagcagacaa	atcctgactt	gtaccgcata	tggtatccct	1380
	caacctacaa	tcaagtgggt	ctggcacccc	tgtaaccata	atcattccga	agcaagggtg	1440
	gacttttgtt	ccaataatga	agagtccttt	atcctgggatg	ctgacagcaa	catgggaaac	1500

	agaattgaga	gcatcactca	gcgcatggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttggttg	tggctgactc	tagaatttct	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tgggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgcctaa	tgggtttcat	1680
	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aagttcttat	acagagacgt	tacttggatt	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaat	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaat	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcaggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcgaaacct	cagtgatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtgt	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctgtt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagtccag	catacctcac	tgttcaagga	acctcggaca	agtctaactc	ggagctgac	2280
	actctaacad	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctcttctggc	tcctattaac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttccttttga	tgagcagtg	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagtttgccc	gggagagact	taaactgggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtggttcaag	catcagcatt	tggcattaag	aaatcaccta	cgtgccggac	tgtggctgtg	2580
	aaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtacaaag	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
20	atcttgaccc	acattggcca	ccatctgaac	gtgggttaacc	tgctgggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggagggc	ctctgatggg	gattgttgaa	tactgcaa	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	atcttttctc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaaagaaa	aaatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgtc	2880
	accagcagcg	aaagctttgc	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaagtct	gagtgatgtt	2940
25	gaggaagagg	aggattctga	cggtttctac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagaggcatg	gagttcctgt	cttccagaaa	gtgcattcat	3060
	cgggacctgg	cagcgagaaa	cattctttta	tctgagaaca	acgtggtgaa	gatttgtgat	3120
	tttggccttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaagg	agatactcga	3180
	cttctcttga	aatggatggc	tcctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
30	gacgtgtggt	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggtgg	gtctccatac	3300
	ccaggagtac	aaatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcaagaact	gtggaaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaaatagt	3540
35	gggtttacat	actcaactcc	tgctttctct	gaggacttct	tcaaggaaaag	tatttcagct	3600
	ccgaagttta	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaatgcttt	caagttcatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaaac	ctttgaagaa	cttttaccga	atgccacctc	catgtttgat	3720
	gactaccagg	gcgacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgacagca	aaccaagggc	ctcgtcgaag	attgacttga	gagtaaccag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	agtttctgcc	attccagctg	tgggcacgtc	3900
	agcgaaggca	agcgcaggtt	cacctacgac	cacgctgagc	tggaaggaa	aatcgcgtgc	3960
	tgctccccgc	ccccagacta	caactcgggtg	gtcctgtact	ccaccccacc	catctag	4017
45	<210> 96						
	<211> 3897						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
50	<300>						
	<302> Flt4						
	<310> XM003852						
	<400> 96						
55	atgcagcggg	gcgcccgcgt	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctggtgagt	gctactccat	gacccccccg	accttgaaca	tcacggagga	gtcacacgtc	120
	atcgacaccg	gtgacagcct	gtccatctcc	tgcaaggggac	agcaccacct	cgagtgggct	180
	tggccaggag	ctcaggaggc	gccagccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggcac	agacgccagg	ccctactgca	aggtgttgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgcca	acgacacagg	cagctacgtc	tgctactaca	agtacatcaa	ggcacgcac	360
	gagggcacca	cggccgcccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	actttgagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgctctt	ggtcaacagg	aaggacgcca	tgtgggtgcc	ctgtctggtg	480

	tccatccccg	gcctcaatgt	cacgctgcgc	tcgcaaagct	cgggtgctgtg	gccagacggg	540
	caggaggtgg	tgtgggatga	ccggcggggc	atgctcgtgt	ccacgccact	gctgcacgat	600
	gccctgtacc	tgcagtgcga	gaccacctgg	ggagaccagg	acttcctttc	caaccccttc	660
	ctggtgcaca	tcacaggcaa	cgagctctat	gacatccagc	tgttgcccag	gaagtcgctg	720
5	gagctgctgg	taggggagaa	gctggtcctg	aactgcaccg	tgtgggctga	gtttaactca	780
	ggtgtcacct	ttgactggga	ctaccacagg	aagcaggcag	agcggggtaa	gtgggtgcc	840
	gagcgacgct	cccagcagac	ccacacagaa	ctctccagca	tcctgaccat	ccacaacgtc	900
	agccagcacg	acctgggctc	gtatgtgtgc	aaggccaaca	acggcatcca	gcgatttcgg	960
	gagagcaccc	aggtcattgt	gcatgaaaat	cccttcacat	gcgtcgagt	gctcaaagga	1020
10	cccatactgg	aggccacggc	aggagacgag	ctggtgaagc	tgcccgtgaa	gctggcagcg	1080
	tacccccgc	ccgagttcca	gtggtacaag	gatggaaagg	cactgtccgg	gcgccacagt	1140
	ccacatgccc	tgggtgctcaa	ggaggtgaca	gaggccagca	caggcaccta	caccctcgcc	1200
	ctgtggaact	ccgctgctgg	cctgaggcgc	aacatcagcc	tggagctggt	ggtgaatgtg	1260
	cccccccaga	tacatgagaa	ggaggcctcc	tccccagca	tctactcgcg	tcacagccgc	1320
15	caggccctca	cctgcacggc	ctacgggggtg	ccctgcctc	tcagcatcca	gtggcactgg	1380
	cggccctgga	caccctgcaa	gatgtttgcc	cagcgtagtc	tccggcggcg	gcagcagcaa	1440
	gacctcatgc	cacagtgccg	tgactggagg	gcggtgaccg	cgcaggatgc	cgtgaacccc	1500
	atcgagagcc	tggacacctg	gaccgagttt	gtggagggaa	agaataagac	tgtgagcaag	1560
	ctggtgatcc	agaatgccaa	cgtgtctgcc	atgtacaagt	gtgtggtctc	caacaagggtg	1620
20	ggccaggatg	agcggctcat	ctacttctat	gtgaccacca	tccccgacgg	cttcaccatc	1680
	gaatccaagc	catccgagga	gctactagag	ggccagccgg	tgctcctgag	ctgccaagcc	1740
	gacagctaca	agtacgagca	tctgcgctgg	taccgcctca	acctgtccac	gctgcacgat	1800
	gcgcacggga	acccgcttct	gctcgactgc	aagaacgtgc	atctgttcgc	caccctctctg	1860
	gccgccagcc	tggaggaggt	ggcacctggg	gcgcgccacg	ccacgctcag	cctgagtatc	1920
25	ccccgcgtcg	cgcccagca	cgagggccac	tatgtgtgcg	aagtgaaga	ccggcgcagc	1980
	catgacaagc	actgccacaa	gaagtacctg	tcgggtgcagg	ccctggaagc	ccctcggtctc	2040
	acgcagaact	tgaccgacct	cctggtgaac	gtgagcgact	cgctggagat	gcagtgcttg	2100
	gtggccggag	cgcacgcgcc	cagcatcgtg	tggtaaaaag	acgagaggct	gctggaggaa	2160
	aagtctggag	tcgacttggc	ggactccaac	cagaagctga	gcatccagcg	cgtgcgcgag	2220
30	gaggatgcgg	gacgctatct	gtgcagcgtg	tgcaacgcca	agggtgcgt	caactcctcc	2280
	gccagcgtgg	ccgtggaagg	ctccgaggat	aagggcagca	tggagatcgt	gacctctgtc	2340
	ggtaccggcg	tcacgctgt	cttcttcttg	gtcctcctcc	tcctcatctt	ctgtaacatg	2400
	aggaggccgg	cccacgcaga	catcaagacg	ggctacctgt	ccatcatcat	ggaccccggg	2460
	gaggtgcctc	tggaggagca	atgcgaatac	ctgtcctacg	atgccagcca	gtgggaattc	2520
35	ccccgagagc	ggctgcacct	ggggagagtg	ctcggctacg	gcgccttcgg	gaagggtggtg	2580
	gaagcctccg	ctttcggcat	ccacaagggc	agcagctgtg	acaccgtggc	cgtgaaaatg	2640
	ctgaaaagag	gcgccacggc	cagcgagcag	cgcgcgctga	tgtcggagct	caagatcctc	2700
	attcacatcg	gcaaccacct	caacgtggtc	aacctcctcg	gggcgtgcac	caagccgcag	2760
	ggccccctca	tggatgatcg	ggagttctgc	aagtacggca	acctctccaa	cttcctgcgc	2820
40	gccaagcggg	acgccttcag	cccctgcgcg	gagaagtctc	ccgagcagcg	cggacgcttc	2880
	cgcgccatgg	tggagctcgc	caggctggat	cggaggcggc	cggggagcag	cgacagggtc	2940
	ctcttcgcgc	ggttctcgaa	gaccgagggc	ggagcgaggg	gggcttctcc	agaccaagaa	3000
	gctgaggacc	tgtggctgag	cccgctgacc	atggaagatc	ttgtctgcta	cagcttccag	3060
	gtggccagag	ggatggagtt	cctggcttcc	cgaaagtgca	tccacagaga	cctggctgct	3120
45	cggaacattc	tgctgtcgga	aagcgacgtg	gtgaagatct	gtgactttgg	ccttgcccgg	3180
	gacatctaca	aagaccccga	ctacgtccgc	aagggcagtg	cccggctgcc	cctgaagtgg	3240
	atggcccctg	aaagcatctt	cgacaagggtg	tacaccacgc	agagtgcagt	gtggtccttt	3300
	ggggtgcttc	tctgggagat	cttctctctg	ggggcctccc	cgtaccctgg	ggtgcagatc	3360
	aatgaggagt	tctgccagcg	gctgagagac	ggcacaagga	tgaggggccc	ggagctggcc	3420
50	actcccgcga	tacgccgcac	catgctgaac	tgctggctcc	gagaccccaa	ggcgagacct	3480
	gcattctcgg	agctggtgga	gatcctgggg	gacctgctcc	agggcagggg	cctgcaagag	3540
	gaagaggagg	tctgcatggc	cccgcgcagc	tctcagagct	cagaagaggg	cagcttctcg	3600
	caggtgtcca	ccatggccct	acacatcgcc	caggctgacg	ctgaggacag	cccgccaaagc	3660
	ctgcagcgcc	acagcctggc	cgccagggtat	tacaactggg	tgtcctttcc	cgggtgcctg	3720
55	gccagagggg	ctgagacccg	tggttcctcc	aggatgaaga	catttgagga	attcccatg	3780
	accccaacga	cctacaaagg	ctctgtggac	aaccagacag	acagtgggat	ggtgctggcc	3840
	tcggaggagt	ttgagcagat	agagagcagg	catagacaag	aaagcggctt	caggtag	3897

60 <210> 97
 <211> 4071
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

	atggagagca	aggtgctgct	ggccgctcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggcccgc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggtcttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgt	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtca	tttatgtcta	tggtcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cggtttaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tggttgagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccagg	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccggaggt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttgga	gtggcatgga	atctctgggt	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccaccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tggaataccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctgggtgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaactctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggt	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggtattgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtga	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccaggagg	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tggtatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
35	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
	cctgtttgca	agaacttgga	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatggt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcacctc	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcgggtg	ttgccatggt	cttctgggct	2340
	cttcttgtca	tcacccctac	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gacccctcatt	catattgggtc	accatctcaa	tgtggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtacca	gccaggaggg	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgcaaa	2760
	tttgaaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccctca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttcctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttata	ggagaagaac	3120
60	gtggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgctt	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctgggtc	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300


```

5   ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
    gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
    gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
    ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
    tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
    tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
    agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
    gatatcccg tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
    ggtatgggtc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
10  tcttttggtg gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
    cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
    agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
    cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

```

15

```

<210> 98
<211> 1410
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

20

```

<300>
<302> MMP1
<310> M13509

```

25

```

<400> 98
atgcacagct ttcctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtggtgtc tcacagcttc 60
ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
30  gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgatgt ggctcagttt 300
    gtcctcactg agggaaaccc tgcctgggag caaacacatc tgaggtagag gattgaaaat 360
    tacacgccag atttgccaaag agcagatgtg gaccatgcca ttgagaaagc cttccaactc 420
    tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aaggtctctg agggccaagc agacatcatg 480
    atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540
35  cttgctcatg cttttcaacc aggcccaggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
    gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtag aacttacatc gtgttgcggc tcatgaactc 660
    ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
    accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatatat 780
    ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccatc ggcccacaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840
40  aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
    ttctacatgc gcacaaatcc cttctaccg gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960
    tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
    cggtttttca aagggaataa gtactgggct gttcagggac agaatgtgct acacggatac 1080
    cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140
45  ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggaggat 1200
    gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
    ggaattggcc acaaagtga tgcagttttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320
    ggaacaagac aatacaaatt tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
50  aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga 1410

```

50

```

<210> 99
<211> 1743
<212> DNA
55 <213> Homo sapiens

```

55

```

<300>
<302> MMP10
<310> XM006269

```

60

```

<400> 99
aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcatc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

```

	agtcctgctct	gcctatcctc	tgagtggggc	agcaaaagag	gaggactcca	acaaggatct	120
	tgcccagcaa	tacctagaaa	agtactacaa	cctcgaaaag	gatgtgaaac	agtttagaag	180
	aaaggacagt	aatctcattg	ttaaaaaaat	ccaaggaatg	cagaagttcc	ttgggttgga	240
	ggtagacagg	aagctagaca	ctgacactct	ggaggtgatg	cgcaagccca	ggtagtgagt	300
5	tcctgacggt	ggtcacttca	gctcctttcc	tggcatgccg	aagtggagga	aaaccacact	360
	tacatacagg	attgtgaatt	atacaccaga	tttgccaaga	gatgctgttg	attctgccat	420
	tgagaaagct	ctgaaagtct	gggaagaggt	gactccactc	acattctcca	ggctgtatga	480
	aggagaggct	gatataatga	tctcttttgc	agttaaagaa	catggagact	tttactcttt	540
	tgatggccca	ggacacagtt	tggctcatgc	ctaccacact	ggacctgggc	tttatggaga	600
10	tattcacttt	gatgatgatg	aaaaatggac	agaagatgca	tcaggcacca	atttatctct	660
	cgttgctgct	catgaacttg	gccactccct	ggggctcttt	cactcagcca	acactgaagc	720
	tttgatgtac	ccactctaca	actcattcac	agagctcgcc	cagttccgcc	tttcgcaaga	780
	tgatgtgaat	ggcattcagt	ctctctacgg	acctccccct	gcctctactg	aggaacccct	840
	ggtagccaca	aaatctgttc	cttcgggatc	tgagatgcca	gccaagtgtg	atcctgcttt	900
15	gtccttcgat	gccatcagca	ctctgagggg	agaatatctg	ttcttttaaag	acagatattt	960
	ttggcgaaga	tcccactgga	accctgaacc	tgaatttcat	ttgatttctg	catttttgcc	1020
	ctctcttcca	tcatatttgg	atgctgcata	tgaagttaac	agcagggaca	ccgtttttat	1080
	ttttaaagga	aatgagttct	gggccatcag	aggaaatgag	gtacaagcag	gttatccaag	1140
20	aggcatccat	accctgggtt	ttcctccaac	cataaggaaa	attgatgcag	ctgtttctga	1200
	caaggaaaag	aagaaaacat	acttctttgc	agcggacaaa	tactggagat	ttgatgaaaa	1260
	tagccagtc	atggagcaag	gcttccctag	actaatagct	gatgactttc	caggagttga	1320
	gcctaagggt	gatgctgtat	tacaggcatt	tggatttttc	tacttcttca	gtggatcatc	1380
	acagtttgag	tttgacccca	atgccaggat	ggtagacacac	atattaaaga	gtaacagctg	1440
	gttacattgc	taggcgagat	agggggaaga	cagatatggg	tgtttttaat	aaatctaata	1500
25	attattcatc	taatgtatta	tgagccaaaa	tggttaattt	ttcctgcatg	ttctgtgact	1560
	gaagaagatg	agccttgcat	atatctgcat	gtgtcatgaa	gaatgtttct	ggaattcttc	1620
	acttgctttt	gaattgcact	gaacagaatt	aagaaatact	catgtgcaat	aggtagagaga	1680
	atgtattttc	atagatgtgt	tattacttcc	tcaataaaaa	gttttatatt	gggcctgttc	1740
30	ctt						1743
	<210> 100						
	<211> 1467						
	<212> DNA						
35	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> MMP11						
	<310> XM009873						
40	<400> 100						
	atggctccgg	ccgcctggct	ccgcagcgcg	gccgcgcgcg	ccctcctgcc	cccgatgctg	60
	ctgctgctgc	tccagccgcc	gccgctgctg	gcccgggctc	tgccgccgga	cgcccaccac	120
	ctccatgccg	agaggagggg	gccacagccc	tggcatgcag	ccctgccag	tagcccggca	180
45	cctgcccctg	ccacgcagga	agccccccgg	cctgccagca	gcctcaggcc	tccccgctgt	240
	ggcgtgcccg	acccatctga	tgggtgagt	gcccgcaacc	gacagaagag	gttcgtgctt	300
	tctggcgggc	gctgggagaa	gacggacctc	acctacagga	tccttcgggt	cccattggcag	360
	ttgggtgcagg	agcaggtgcg	gcagacgatg	gcagaggccc	taaaggatat	gagcgatgtg	420
	acgccactca	cctttactga	ggtagcacgag	ggccgtgctg	acatcatgat	cgacttcgcc	480
50	aggtagctgg	atggggacga	cctgccgttt	gatgggcctg	ggggcatcct	ggcccatgcc	540
	ttcttcccca	agactcaccg	agaaggggat	gtccacttcg	actatgatga	gacctggact	600
	atcgggggat	accagggcac	agacctgctg	caggtggcag	cccatgaatt	tggccacgtg	660
	ctggggctgc	agcacacaac	agcagccaag	gccctgatgt	ccgccttcta	cacctttcgc	720
	taccactga	gtctcagccc	agatgactgc	aggggcgttc	aacacctata	tggccagccc	780
55	tggccactg	tcacctccag	gacccagccc	ctgggcccc	aggctgggat	agacaccaat	840
	gagattgcac	cgctggagcc	agacgccccg	ccagatgcct	gtgaggcctc	ctttgacgcg	900
	gtctccacca	tccgaggcga	gctctttttc	ttcaaagcgg	gctttgtgtg	gcgcctccgt	960
	ggggggccag	tgcagcccg	ctaccagca	ttggcctctc	gccactggca	gggactgcc	1020
	agccctgtgg	acgctgcctt	cgaggatgcc	cagggccaca	tttggttctt	ccaagggtgt	1080
60	cagtactggg	tgtacgacgg	tgaagagcca	gtcctggggc	ccgcacccct	caccgagctg	1140
	ggcctggtga	ggttcccggg	ccatgctgcc	ttgggtctgg	gtcccagaga	gaacaagatc	1200
	tacttcttcc	gaggcagggg	ctactggcgt	ttccacccca	gcacccggcg	tgtagacagt	1260

	cccgtgcccc	gcagggccac	tgactggaga	ggggtgccct	ctgagatcga	cgctgccttc	1320
	caggatgctg	atggctatgc	ctacttcctg	cgcgcccgcc	tctactggaa	gtttgaccct	1380
	gtgaagggtga	aggctctgga	aggcttcccc	cgtctcgtgg	gtcctgactt	ctttggctgt	1440
	gccgagcctg	ccaacacttt	cctctga				1467
5							
	<210> 101						
	<211> 1653						
	<212> DNA						
10	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> MMP12						
	<310> XM006272						
15							
	<400> 101						
	atgaagtttc	ttctaatact	gctcctgcag	gccactgctt	ctggagctct	tcccctgaac	60
	agctctacaa	gcctggaaaa	aaataatgtg	ctatcttggtg	agagatactt	agaaaaattt	120
	tatggccttg	agataaacia	acttccagtg	acaaaaatga	aatatagtgg	aaacttaatg	180
20	aaggaaaaaa	tccaagaaat	gcagcacttc	ttgggtctga	aagtgaccgg	gcaactggac	240
	acatctaccc	tggagatgat	gcacgcacct	cgatgtggag	tccccgatgt	ccatcatttc	300
	agggaaatgc	cagggggggc	cgtatggagg	aaacattata	tcacctacag	aatcaataat	360
	tacacacctg	acatgaaccg	tgaggatggt	gactacgcaa	tccggaaagc	ttccaagta	420
	tggagtaatg	ttaccccttc	gaaattcagc	aagattaaca	caggcatggc	tgacattttg	480
25	gtggtttttg	cccgtggagc	tcatggagac	ttccatgctt	ttgatggcaa	aggtggaatc	540
	ctagcccatg	cttttgacc	tggatctggc	attggagggg	atgcacattt	cgatgaggac	600
	gaattctgga	ctacacattc	aggagnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	660
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	720
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	780
30	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	840
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	900
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnngagag	gatccaaagg	ccgtaatggt	ccccacctac	960
	aaatatgttg	acatcaacac	atttcgcctc	tctgctgatg	acatacgtgg	cattcagtc	1020
	ctgtatggag	acccaaaaga	gaaccaacgc	ttgccaaatc	ctgacaattc	agraccagct	1080
35	ctctgtgacc	ccaatttgag	ttttgatgct	gtcactaccg	tgggaaataa	gatctttttc	1140
	ttcaaagaca	ggttcctctg	gctgaagggt	tctgagagac	caaagaccag	tgtaatttta	1200
	atttcttctc	tatggccaac	cttgccatct	ggcattgaag	ctgcttatga	aattgaagcc	1260
	agaaatcaag	tttttctttt	taaagatgac	aaatactggg	taattagcaa	tttaagacca	1320
	gagccaaatt	atcccaagag	catacattct	tttggttttc	ctaactttgt	gaaaaaaatt	1380
40	gatgcagctg	tttttaaccc	acgtttttat	aggacctact	tctttgtaga	taaccagtat	1440
	tggaggtatg	atgaaaggag	acagatgatg	gacctgggtt	atcccaaact	gattaccaag	1500
	aacttccaag	gaatcggggc	taaaattgat	gcagtcttct	actctaaaaa	caaatactac	1560
	tatttcttcc	aaggatctaa	ccaatttgaa	tatgacttcc	tactccaacg	tatcaccaaa	1620
45	acactgaaaa	gcaatagctg	gtttgggtgt	tag			1653
	<210> 102						
	<211> 1416						
	<212> DNA						
50	<213> Homo sapiens						
	<400> 102						
	atgcatccag	gggtcctggc	tgccttcctc	ttcttgagct	ggactcattg	tggggccctg	60
	ccccttccca	gtggtggtga	tgaagatgat	ttgtctgagg	aagacctcca	gtttgcagag	120
55	cgctacctga	gatcatacta	ccatcctaca	aatctcgcgg	gaatcctgaa	ggagaatgca	180
	gcaagctcca	tgactgagag	gctccgagaa	atgcagtctt	tcttcggctt	agaggtgact	240
	ggcaaacttg	acgataacac	cttagatgtc	atgaaaaagc	caagatgcgg	ggttcctgat	300
	gtgggtgaat	acaatgtttt	ccctcgaact	cttaaatggg	ccaaaatgaa	tttaacctac	360
	agaattgtga	attacacccc	tgatatgact	cattctgaag	tcgaaaaggc	attcaaaaaa	420
60	gccttcaaag	tttggtccga	tgtaactcct	ctgaatttta	ccagacttca	cgatggcatt	480
	gctgacatca	tgatctcttt	tggaaattaag	gagcatggcg	acttctaccc	atttgatggg	540
	ccctctggcc	tgctggctca	tgccttttct	cctgggccaa	attatggagg	agatgcccat	600

```
<210> 103
<211> 1749
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

<300>
<302> MMP14
<310> NM004995

<400> 103						
atgtctcccg	ccccaaagacc	cccccgttgt	ctcctgctcc	ccctgctcac	gctcggcacc	60
gcgctcgct	ccctcggtc	ggcccaaagc	agcagcttca	gccccgaagc	ctgggtacag	120
caatatggct	acctgcctcc	cggggaccta	cgtacccaca	cacagcgctc	acccagtc	180
ctctcagcgg	ccatcgctgc	catgcagaag	ttttacggct	tgcaagtaac	aggcaaagct	240
gatgcagaca	ccatgaaggc	catgaggcgc	ccccgatgtg	gtgttccaga	caagtttggg	300
gctgagatca	aggccaatgt	tcgaaggaag	cgctacgcca	tccagggtct	caaattggcaa	360
cataatgaaa	tcactttctg	catccagaat	tacaccccca	aggtgggcga	gtatgccaca	420
tacgaggcca	ttcgcaaggc	gttccgcgtg	tgggagagtg	ccacaccact	gcgcttccgc	480
gaggtgccct	atgcctacat	ccgtgagggc	catgagaagc	aggccgacat	catgatcttc	540
tttgccgagg	gcttccatgg	cgacagcacg	cccttcgatg	gtgagggcgg	cttcctggcc	600
catgcctact	tcccaggccc	caacattgga	ggagacaccc	actttgactc	tgccgagcct	660
tggactgtca	ggaatgagga	tctgaatgga	aatgacatct	tcctggtggc	tgtgcacgag	720
ctggggccatg	ccctggggct	cgagcattcc	agtgacccct	cggccatcat	ggcacccttt	780
taccagtgga	tggacacgga	gaattttgtg	ctgcccgatg	atgaccgccg	gggcatccag	840
caactttatg	ggggtgagtc	agggttcccc	accaagatgc	cccctcaacc	caggactacc	900
tcocggcctt	ctgttcctga	taaaccctaa	aaccctacct	atgggcccaa	catctgtgac	960
gggaactttg	acaccgtggc	catgctccga	ggggagatgt	ttgtcttcaa	ggagcgctgg	1020
ttctggcggg	tgaggaataa	ccaagtgatg	gatggatacc	caatgcccat	tggccagttc	1080
tggcggggcc	tgccctgcgtc	catcaacact	gcctacgaga	ggaaggatgg	caaattcgctc	1140
ttcttcaaag	gagacaagca	ttgggtgttt	gatgaggcgt	ccctggaacc	tggctacccc	1200
aagcacatta	aggagctggg	ccgagggtcg	cctaccgaca	agattgatgc	tgctctcttc	1260
tggatgcca	atggaaagac	ctacttcttc	cgtggaaaca	agtactaccg	tttcaacgaa	1320
gagctcaggg	cagtggatag	cgagtacccc	aagaacatca	aagtctggga	agggatccct	1380
gagttctcca	gaggttcatt	catgggcagc	gatgaagtct	tcacttactt	ctacaagggg	1440
aacaaatact	ggaaattcaa	caaccagaag	ctgaaggtag	aaccgggcta	ccccaaagtc	1500
gccctgaggg	actggatggg	ctgcccatacg	ggaggccggc	cggatgaggg	gactgaggag	1560
gagacggagg	tgatcatcat	tgagggtggac	gaggagggcg	gcggggcggt	gagcgcggt	1620
gccgtggtgc	tgcccgtgct	gctgctgctc	ctggtgctgg	cgggtgggcct	tgcagtcttc	1680
ttcttcagac	gccatgggac	ccccaggcga	ctgctctact	gccagcgttc	cctgctggac	1740
aaggtctga						1749

```
<210> 104
<211> 2010
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```


<300>
 <302> MMP15
 <310> NM002428

5

<400> 104

	atgggacg	acccgagcgc	gcccggacgg	ccgggctgga	cgggcagcct	cctcggcgac	60
	cgggaggagg	cggcgcgggc	gcgactgctg	ccgctgctcc	tggtgcttct	gggctgcctg	120
	ggccttggcg	tagcggccga	agacgcggag	gtccatgccg	agaactggct	gcggctttat	180
10	ggctacctgc	ctcagcccag	ccgccatatg	tccacctatg	gttccgcca	gatcttggcc	240
	tcggcccttg	cagagatgca	gcgcttctac	gggatcccag	tcaccgggtg	gctcgacgaa	300
	gagaccaagg	agtggatgaa	gcggccccgc	tgtgggggtg	cagaccagtt	cgggggtacga	360
	gtgaaagcca	acctgcggcg	gcgtcggaag	cgctacgccc	tcaccgggag	gaagtggaa	420
	aaccaccatc	tgacctttag	catccagaac	tacacggaga	agttgggctg	gtaccactcg	480
15	atggaggcgg	tgcgcagggc	cttccgcgtg	tgggagcagg	ccacgcccct	ggctctccag	540
	gaggtgccct	atgaggacat	ccggctgcgg	cgacagaagg	aggccgacat	catggtactc	600
	tttgctcttg	gcttccacgg	cgacagctcg	ccgtttgatg	gcaccgggtg	ctttctggcc	660
	cacgcctatt	tccctggccc	cggcctaggc	ggggacaccc	atthtgacgc	agatgagccc	720
	tggaccttct	ccagcactga	cctgcatgga	aacaacctct	tcctgggtgg	agtgcattag	780
20	ctggggccacg	cgctgggggt	ggagcactcc	agcaacccca	atgccatcat	ggcgccgttc	840
	taccagtggg	aggacgttga	caacttcaag	ctgcccagag	acgatctccg	tggcatccag	900
	cagctctacg	gtaccccaga	cggtcagcca	cagcctaccc	agcctctccc	cactgtgacg	960
	ccacggcggc	caggccgggc	tgaccaccgg	ccgcccggc	ctccccagcc	accaccccca	1020
	ggtgggaagc	cagagcggcc	cccaaagccg	ggccccccag	tccagccccg	agccacagag	1080
25	cggcccagacc	agtatggccc	caacatctgc	gacggggact	ttgacacagt	ggccatgctt	1140
	cgcggggaga	tgttcgtggt	caaggggccg	tggttctggc	gagtcgggca	caaccgcgtc	1200
	ctggacaact	atcccatgcc	catcgggcac	ttctggcggt	gtctgcccgg	tgacatcagt	1260
	gctgcctacg	agcgccaaga	cggtcgtttt	gtctttttca	aaggtgaccg	ctactggctc	1320
	tttcgagaag	cgaacctgga	gcccggctac	ccacagccgc	tgaccagcta	tggcctgggc	1380
30	atcccctatg	accgcattga	cacggccatc	tgggtgggag	ccacaggcca	caccttcttc	1440
	ttccaagagg	acaggtactg	gcgcttcaac	gaggagacac	agcgtggaga	ccctgggtac	1500
	cccaagccca	tcagtgtctg	gcaggggatc	cctgcctccc	ctaaaggggc	cttcctgagc	1560
	aatgacgcag	cctacaccta	cttctacaag	ggcaccaaat	actggaaatt	cgacaatgag	1620
	cgcctgcgga	tggagcccgg	ctaccccaag	tccatcctgc	gggacttcat	gggctgccag	1680
35	gagcacgtgg	agccaggccc	ccgatggccc	gacgtggccc	ggccgcccct	caacccccac	1740
	gggggtgcag	agcccggggc	ggacagcgca	gagggcgacg	tgggggatgg	ggatggggac	1800
	tttggggccg	gggtcaacaa	ggacgggggc	agccgcgtgg	tgggtgcagat	ggaggagggt	1860
	gcacggacgg	tgaacgtggt	gatgggtgctg	gtgccactgc	tgctgctgct	ctgcgtcctg	1920
	ggcctcacct	acgcgctggt	gcagatgcag	cgcaagggtg	cggcacgtgt	cctgctttac	1980
40	tgcaagcgct	cgctgcagga	gtgggtctga				2010

<210> 105
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> MMP16
 <310> NM005941

50

<400> 105

	atgatcttac	tcacattcag	cactggaaga	cggttggatt	tcgtgcatca	ttcggggggtg	60
	tttttcttgc	aaaccttgct	ttggatttta	tgtgctacag	tctgcggaac	ggagcagtat	120
55	ttcaatgtgg	aggtttggtt	acaaaagtac	ggctaccttc	caccgactga	ccccagaatg	180
	tcagtgtctg	gctctgcaga	gacctatgag	tctgccctag	ctgccatgca	gcagttctat	240
	ggcattaaca	tgacaggaaa	agtggacaga	aacacaattg	actggatgaa	gaagccccga	300
	tgcggtgtac	ctgaccagac	aagaggtagc	tccaaatttc	atattcgtcg	aaagcgatat	360
	gcattgacag	gacagaaatg	gcagcacaag	cacatcactt	acagtataaa	gaacgtaact	420
60	ccaaaagtag	gagaccctga	gactcgtaaa	gctattcgcc	gtgcctttga	tgtgtggcag	480
	aatgtactc	ctctgacatt	tgaagaagtt	ccctacagtg	aattagaaaa	tggcaaacgt	540
	gatgtggata	taaccattat	ttttgcatct	ggtttccatg	gggacagctc	tccctttgat	600

5	ggagagggag	gattttttggc	acatgcctac	ttccctggac	caggaattgg	aggagatacc	660
	catttttgact	cagatgagcc	atggacacta	ggaaatccta	atcatgatgg	aatgactta	720
	tttctttag	cagtccatga	actgggacat	gctctgggat	tggagcattc	caatgacccc	780
	actgccatca	tggctccatt	ttaccagtac	atggaaacag	acaacttcaa	actacctaata	840
	gatgatttac	agggcatcca	gaaaatatata	gtccacactg	acaagattcc	tccacctaca	900
	agacctctac	cgacagtgcc	cccacaccgc	tctattcctc	cggctgaccc	aaggaaaaaat	960
	gacaggccaa	aacctcctcg	gcctccaacc	ggcagaccct	cctatcccgg	agccaaaccc	1020
	aacatctgtg	atgggaactt	taacactcta	gctattcttc	gtcgtgagat	gtttgttttc	1080
	aaggaccagt	ggttttggcg	agtgagaaac	aacagggtga	tggatggata	cccaatgcaa	1140
10	attacttact	tctggcgggg	cttgccctct	agtatcgatg	cagtttatga	aaatagcgac	1200
	gggaattttg	tgttctttta	aggtaacaaa	tattgggtgt	tcaaggatac	aactcttcaa	1260
	cctggttacc	ctcatgactt	gataaccctt	ggaagtggaa	ttccccctca	tggatttgat	1320
	tcagccattt	ggtgggagga	cgtcgggaaa	acctatttct	tcaagggaga	cagatattgg	1380
	agatatagt	aagaaatgaa	aacaatggac	cctggctatc	ccaagccaat	cacagtctgg	1440
15	aaagggatcc	ctgaatctcc	tcaggagca	ttgtacaca	aagaaaatgg	ctttacgtat	1500
	ttctacaaag	gaaaggagta	ttggaaatc	aacaaccaga	tactcaaggt	agaacctgga	1560
	catccaagat	ccatcctcaa	ggattttatg	ggctgtgatg	gaccaacaga	cagagttaaa	1620
	gaaggacaca	gccaccaga	tgatgtagac	attgtcatca	aactggacaa	cacagccagc	1680
	actgtgaaag	ccatagctat	tgtcattccc	tgcattcttg	ccttatgcct	ccttgatttg	1740
20	gtttactactg	tgttccagtt	caagaggaaa	ggaacacccc	gccacatact	gtactgtaaa	1800
	cgctctatgc	aagagtgggt	gtga				1824

25 <210> 106
 <211> 1560
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> MMP17
 <310> NM004141

35	atgcagcagt	ttggtggcct	ggaggccacc	ggcatcctgg	acgaggccac	cctggccctg	60
	atgaaaaccc	cacgtgctc	cctgccagac	ctccctgtcc	tgacccaggc	tcgcaggaga	120
	cgccaggctc	cagccccac	caagtggaa	aagaggaacc	tgtcgtggag	ggtccggacg	180
	ttcccacggg	actcaccact	ggggcacgac	acggtgcgtg	cactcatgta	ctacgccctc	240
	aaggctctgga	gcgacattgc	gcccctgaac	ttccacgagg	tggcgggcag	caccgccgac	300
	atccagatcg	acttctccaa	ggccgaccat	aacgacggct	accccttcga	cggccccggc	360
40	ggcaccgtgg	cccacgcctt	cttccccggc	caccaccaca	ccgccgggga	caccactttt	420
	gacgatgacg	aggcctggac	cttccgctcc	tcggatgccc	acgggatgga	cctgtttgca	480
	gtggctgtcc	acgagtttgg	ccacgccatt	gggttaagcc	atgtggccgc	tgcacactcc	540
	atcatgcggc	cgtactacca	gggcccgggtg	ggtgaccgcg	tgcgctacgg	gctccccctac	600
	gaggacaagg	tgcgcgtctg	gcagctgtac	ggtgtgcggg	agtctgtgtc	tcccacggcg	660
45	cagcccagag	agcctcccct	gctgccggag	ccccagaca	accggtccag	cggccccgcc	720
	aggaaggacg	tgccccacag	atgcagcact	cactttgacg	cgggtggcca	gatccggggg	780
	gaagctttct	tcttcaaagg	caagtacttc	tggcggctga	cgcgggaccg	gcacctgggtg	840
	tccctgcagc	cggcacagat	gcaccgcttc	tggcggggcc	tgccgctgca	cctggacagc	900
	gtggacgccc	tgtacgagcg	caccagcgac	cacaagatcg	tcttctttta	aggagacagg	960
50	tactgggtgt	tcaaggacaa	taacgtagag	gaaggatacc	cgcgccccgt	ctccgacttc	1020
	agcctcccgc	ctggcggcat	cgacgctgcc	ttctcctggg	cccacaatga	caggacttat	1080
	ttctttaagg	accagctgta	ctggcgctac	gatgaccaca	cgaggcacat	ggacccccggc	1140
	taccccgccc	agagccccct	gtggaggggt	gtccccagca	cgcctggacga	cgccatgcgc	1200
	tgggtccgacg	gtgcctccta	cttcttccgt	ggccaggagt	actggaaagt	gctggatggc	1260
55	gagctggagg	tggcaccg	gtaccacag	tccacggccc	gggactggct	ggtgtgtgga	1320
	gactcacagg	ccgatggatc	tgtggctgcg	ggcgtggacg	cggcagaggg	gccccgcgcc	1380
	cctccaggac	aacatgacca	gagccgctcg	gaggacgggt	acgaggtctg	ctcatgcacc	1440
	tctggggcat	cctctcccc	gggggcccc	ggcccactgg	tggctgccac	catgctgctg	1500
60	ctgctgcccgc	cactgtcacc	aggcgccctg	tggacagcgg	cccaggccct	gacgctatga	1560

<210> 107

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107
10 atggaggcgc taatggcccc gggcgcgcgc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctcctg 60
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgccgcg ccgtcgccca tcatcaagtt ccccggcgat 120
gtcgccccca aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180
cccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240
tttggactgc cccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gcggaagcca 300
15 cgctgcggca acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctcgcaagcc caagtgggac 360
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggaccc agagacagtg 420
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgatg tgacccactt gcggttttct 480
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540
ggataccctt ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggcactggg 600
20 gttgggggag actcccatth tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga aggccaaagt 660
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gactactgca agttcccctt cttgttcaat 720
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctggtgctcc 780
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtcccatga agccctgttc 840
accatgggag gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900
25 tcctatgaca gctgcaccac tgagggccgc acggatggct accgctgggt cggcaccact 960
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgccctg agaccgcat gtccactgtt 1020
ggtgggaact cagaagggtg cccctgtgtc ttccccttca ctttcctggg caacaaatat 1080
gagagctgca ccagcgccgg ccgcagtgac ggaaagatgt ggtgtgagac cacagccaac 1140
tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200
30 gcagcccacg agtttggcca cgccatgggg ctggagcact cccaagaccc tggggccctg 1260
atggcaccca ttacaccta caccaagaac ttccgtctgt cccaggatga catcaagggc 1320
attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgaccttg gcaccggccc caccaccaca 1380
ctggggccctg tctctcctga gatctgcaaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440
atccgtgggt agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggcggactgt gacgccacgt 1500
35 gacaagccca tggggccctt gctggtggcc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560
gatgcggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtaaccca agccactgac cagcctggga 1680
ctgccccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800
40 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860
gtggacctgc agggcggcgg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920
gagaacccaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980
tga 1983

45 <210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108
60 atgaagagtc ttccaatcct actgttgctg tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggctcctgt 180

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

	atgagcctct	ggcagcccct	ggtcctggtg	ctcctggtgc	tgggctgctg	ctttgctgcc	60
	cccagacagc	gccagtccac	ccttgtgctc	ttccctggag	acctgagaac	caatctcacc	120
10	gacaggcagc	tggcagagga	atacctgtac	cgctatggtt	acactcgggt	ggcagagatg	180
	cgtggagagt	cgaaatctct	ggggcctgcg	ctgctgcttc	tccagaagca	actgtccctg	240
	cccagagacc	gtgagctgga	tagcgccacg	ctgaaggcca	tgcgaacccc	acggtgccgg	300
	gtcccagacc	tgggcagatt	ccaaaccttt	gagggcgacc	tcaagtggca	ccaccacaac	360
	atcacctatt	ggatccaaaa	ctactcgga	gacttgccgc	gggcggtgat	tgacgacgcc	420
15	tttgcccgcg	ccttcgcact	gtggagcgcg	gtgacgccgc	tcaccttcac	tcgcgtgtac	480
	agccgggacg	cagacatcgt	catccagttt	ggtgtcgcg	agcacggaga	cgggtatccc	540
	ttcgacggga	aggacgggct	cctggcacac	gcctttcctc	ctggcccccg	cattcaggga	600
	gacgcccat	tcgacgatga	cgagttgtgg	tccttgggca	agggcgctcg	ggttccaact	660
	cggtttgga	acgcagatgg	cgcgccctgc	cacttccctc	tcattcttca	gggcccgtcc	720
20	tactctgcct	gcaccaccga	cggtcgctcc	gacggcttgc	cctggtgcag	taccacggcc	780
	aactacgaca	ccgacgaccg	gtttggcttc	tgccccagcg	agagactcta	caccacggac	840
	ggcaatgctg	atgggaaacc	ctgccagttt	ccattcatct	tccaaggcca	atcctactcc	900
	gcctgcacca	cggacggtcg	ctccgacggc	taccgctggt	gcgccaccac	cgccaactac	960
	gaccgggaca	agctcttcgg	cttctgcccc	acccgagctg	actcgacggt	gatggggggc	1020
25	aactcggcgg	gggagctgtg	cgtcttcccc	ttcactttcc	tgggtaagga	gtactcgacc	1080
	tgtaccagcg	agggccgcgg	agatgggccc	ctctggtgcg	ctaccacctc	gaactttgac	1140
	agcgacaaga	agtggggcct	ctgcccggac	caaggataca	gtttgttcct	cgtggcggcg	1200
	catgagttcg	gccacgcgct	gggcttagat	cattcctcag	tgccggaggc	gctcatgtac	1260
	cctatgtacc	gcttcactga	ggggcccccc	ttgcataagg	acgacgtgaa	tggcatccgg	1320
30	cacctctatg	gtcctcgccc	tgaacctgag	ccacggcctc	caaccaccac	cacaccgcag	1380
	cccacggctc	ccccgacggt	ctgccccacc	ggacccccca	ctgtccaccc	ctcagagcgc	1440
	cccacagctg	gccccacagg	tccccctca	gctggccccca	caggtcccc	cactgctggc	1500
	ccttctacgg	ccactactgt	gcctttgagt	ccgggtggacg	atgcctgcaa	cgtgaacatc	1560
	ttcgacgcca	tcgcggagat	tgggaaccag	ctgtatttgt	tcaaggatgg	gaagtactgg	1620
35	cgattctctg	agggcagggg	gagccggccg	cagggccctc	tccttatcgc	cgacaagtgg	1680
	cccgcgctgc	cccgcgaagc	ggactcggtc	tttgaggagc	ggctctccaa	gaagcttttc	1740
	ttcttctctg	ggcgccaggt	gtgggtgtac	acaggcgctg	cgggtgctggg	cccagggcgt	1800
	ctggacaagc	tgggcctggg	agccgacgtg	gcccagggtga	ccggggccct	ccggagtggc	1860
	agggggaaga	tgctgctgtt	cagcgggcgg	cgcctctgga	ggttcgacgt	gaaggcgcag	1920
40	atggtggatc	cccggagcgc	cagcgaggtg	gaccggatgt	tccccggggt	gcctttggac	1980
	acgcacgacg	tcttccagta	ccgagagaaa	gcctattttc	gccaggaccg	cttctactgg	2040
	cgcgtgagtt	cccggagtga	gttgaaccag	gtggaccaag	tgggctacgt	gacctatgac	2100
	atcctgcagt	gccctgagga	ctag				2124

45

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

55

<400> 111

	atggctgacg	ttttcccggg	caacgaactcc	acggcgtctc	aggacgtggc	caaccgcttc	60
	gcccgcgaag	gggcgctgag	gcagaagaac	gtgcacgagg	tgaaggacca	caaattcatc	120
	gcgcgcttct	tcaagcagcc	cactttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggggtt	180
	gggaaacaag	gcttccagtg	ccaagtttgc	tgttttgtgg	tccacaagag	gtgccatgaa	240
60	tttgttactt	tttcttgtcc	gggtgcggat	aagggaccgc	acactgatga	ccccaggagc	300
	aagcacaagt	tcaaaatcca	cacttacgga	agccccacct	tctgcgatca	ctgtgggtca	360
	ctgctctatg	gacttatcca	tcaagggatg	aaatgtgaca	cctgcgatat	gaacgttcac	420

	aagcaatgcg	tcatcaatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggatttacc	taaaggctga	ggttgctgat	gaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaactt	600
	attcctgata	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaacccaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
5	ccgcagtgga	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaga	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaca	acaaggaatg	acttcacatg	atccctttcc	780
	tttggagttt	cggagctgat	gaagatgccg	gccagtggat	ggtacaagtt	gcttaacca	840
	gaagaagggtg	agtactacaa	cgtaccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
	ctcaggcaga	aattcgagaa	agccaaactt	ggccctgctg	gcaacaaagt	catcagtccc	960
10	tctgaagaca	ggaacaacc	ttccaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tgttgggaaa	ggggagtttt	ggaaagggtga	tgcttgccga	caggaagggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaatcctg	aagaaggatg	tggtgattca	ggatgatgac	1140
	gtggagtgc	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaacc	cccgttcttg	1200
	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagtg	gatcggctgt	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
15	aacgggtggg	acctcatgta	ccacattcag	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtattctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttctttc	ttcataaaag	aggaatcatt	1380
	tatagggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgct	1440
	gactttggga	tgtgcaagga	acacatgatg	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
20	tggtgggcct	atggcgctct	gttgtatgaa	atgcttgccg	ggcagcctcc	atctgtggg	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tcagtctatc	atggagcaca	acgtttccta	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagagggac	gtgagagagc	atgccttctt	ccggaggatc	1800
	gactgggaaa	aactggagaa	caggagagtc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
25	aaaggagcag	agaactttga	caagttcttc	acacgaggac	agcccgtctt	aacaccacct	1920
	gatcagctgg	ttattgctaa	catagaccag	tctgattttg	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	ccccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2019
30	<210> 112						
	<211> 2022						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> PKC beta						
	<310> X07109						
40	<400> 112						
	atggctgacc	cggctgcggg	gccgccgccg	agcgagggcg	aggagagcac	cgtgcgcttc	60
	gcccgcgaaag	gcgccctccg	gcagaagaac	gtgcatgagg	tcaagaacca	caaattcacc	120
	gcccgccttct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcagg	gattccagtg	ccaagtttgc	tgctttgtgg	tgacaaagcg	gtgcatgaa	240
	tttgtcacat	tctcctgccc	tggcgctgac	aagggtccag	cctccgatga	ccccgcagc	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	cacgtactcc	agccccacgt	tttgtgacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aaatgtgaca	cctgcatgat	gaatgtgcac	420
	aagcgctgcg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgga	gcgccgcggc	480
	cgcactctaca	tccaggccca	catcgacagg	gacgtcctca	ttgtcctcgt	aagagatgct	540
	aaaaaccttg	tacctatgga	ccccaatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaactg	600
50	attcccagtc	ccaaaagtga	gagcaaacag	aagacccaaa	ccatcaaagt	ctccctcaac	660
	cctgagtggg	atgagacatt	tagatttcag	ctgaaagaat	cggacaaaga	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttgggattg	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcacatg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaacttca	gaaggccagt	gttgatggct	ggtttaagtt	actgagccag	840
	gaggaaggcg	agtacttcaa	tgtgcctgtg	ccaccagaag	gaagtgaggg	caatgaagaa	900
55	ctgcggcaga	aatttgagag	ggccaagatc	agtcagggaa	ccaagggtcc	ggaagaaaag	960
	acgaccaaca	ctgtctccaa	atctgacaac	aatggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gatttttaact	tcctaattgg	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaagggtcat	gctttcagaa	1080
	cgaaaaggca	cagatgagct	ctatgctgtg	aagatcctga	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	tggagtgcac	tatgggtggg	aagcgggtgt	tggccctgcc	tgggaagccg	1200
60	cccttcctga	cccagctcca	ctcctgcttc	cagaccatgg	accgcctgta	ctttgtgatg	1260
	gagtacgtga	atggggggcg	cctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	ccccatgctg	tattttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tgttcttctt	acagagtaag	1380


```

5   ggcacacattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440
    aagattgccg attttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500
    ttctgtggca ctccagacta catcgcccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560
    tccgtggatt ggtgggcatt tggagtcctg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
    tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaacacaa cgtagcctat 1680
    cccaagtcta tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacaccca 1740
    ggcaaacgtc tgggttgtgg acctgaagge gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
    cggatatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
    gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccta 1920
10  acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
    tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022

```

```

15  <210> 113
    <211> 2031
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

20  <300>
    <302> PKC delta
    <310> NM006254

```

```

25  <400> 113
    atggcgccgt tcctgcgcat cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
    gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
    gggaaaacac tgggtgcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtggaagtc gacgttcgat 180
    gccacatct atgaggggag cgtcatccag attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
    gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcgggt ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
    aaggetgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360
30  ttcctggagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
    acgatgaacc gccgcggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaaccatgag 480
    tttatcgcca cttctcttgg gcaacccacc ttctgttctg tgtgcaaaga ctttgtctgg 540
    ggcctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
    atcgacaaga tcatcggcag atgcactggc accgcggcca acagccggga cactatatcc 660
35  cagaaagaac gcttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
    cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tgggtgaagca gggattaaag 780
    tgtgaagact gcggcatgaa tgtgcaccat aaatgccggg agaaggtggc caacctctgc 840
    ggcaccaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcacccagag agcctcccgg 900
    agatcagact cagcctcctc agagcctgtt gggatatatc agggtttcga gaagaagacc 960
40  ggagttgctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
    agcagcaagt gcaacatcaa caacttcac ttcacaagg tcctgggcaa aggcagcttc 1080
    gggaaaggtg tgcttgagaa gctgaagggc agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140
    aagaaggatg tggctcctgat cgacgacgac gtggagtgca ccatgggtga gaagcgggtg 1200
    ctgacacttg ccgcagagaa tccctttctc acccacctca tctgcacctt ccagaccaag 1260
45  gaccacctgt tctttgtgat ggagttcctc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320
    gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380
    ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
    ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaaga gaacatattc 1500
    ggggagagcc gggccagcac cttctgcggc acccctgact atatcgcccc tgagatccta 1560
50  cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtggtctt tcggggctct tctgtacgag 1620
    atgctcattg gccagtcctc cttccatggg gatgatgagg atgaactctt cgagtcctac 1680
    cgtgtggaca cgccacatta tccccgctgg atcaccaagg agtccaagga catcctggag 1740
    aagctctttg aaagggaacc aaccaagagg ctgggaatga cgggaaacat caaaatccac 1800
    cccttcttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttgga gccacccttc 1860
55  aggcccaaaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920
    aaggcgcgcc tctcctacag cgacaagaac ctcatcgact ccatggacca gtctgcattc 1980
    gctggcttct cctttgtgaa ccccaaattc gagcacctcc tggaagattg a 2031

```

```

60  <210> 114
    <211> 2049
    <212> DNA

```

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

	atgtcgtctg	gcaccatgaa	gttcaatggc	tatttgaggg	tccgcacg	tgaggcagtg	60
	gggctgcagc	ccacccgctg	gtccctgcgc	cactcgctct	tcaagaaggg	ccaccagctg	120
10	ctggacccct	atctgacggt	gagcgtggac	caggtgcgcg	tgggccagac	cagcaccaag	180
	cagaagacca	acaaacccac	gtacaacgag	gagttttgcg	ctaacgtcac	cgacggcggc	240
	cacctcgagt	tggccgtctt	ccacgagacc	cccctgggct	acgacttcgt	ggccaactgc	300
	accctgcagt	tccaggagct	cgtcggcagc	accggcgcct	cggacacctt	cgaggggttg	360
	gtggatctcg	agccagaggg	gaaagtat	gtggtataa	cccttaccgg	gagtttcact	420
15	gaagctactc	tccagagaga	ccggatcttc	aaacatttta	ccaggaagcg	ccaaagggct	480
	atgcgaaggc	gagtccacca	gatcaatgga	cacaagttca	tggccacgta	tctgaggcag	540
	cccacctact	gctctcactg	cagggagttt	atctggggag	tggttgggaa	acagggttat	600
	cagtgccaaag	tgtgcacctg	tgtcgtccat	aaacgctgcc	atcatcta	tgttacagcc	660
	tgtacttgcc	aaaacaatat	taacaaagt	gattcaaaga	ttgcagaaca	gaggttcggg	720
20	atcaacatcc	cacacaagtt	cagcatccac	aactacaaag	tgccaacatt	ctgcgatcac	780
	tgtggctcac	tgctctgggg	aataatgcga	caaggacttc	agtgtaaa	atgtaaaatg	840
	aatgtgcata	ttcgatgtca	agcgaacgtg	gcccttaact	gtggggtaaa	tgcggtggaa	900
	cttgccaaga	ccctggcagg	gatgggtctc	caaccgggaa	atatttctcc	aacctcgaaa	960
	ctcgtttcca	gatcgaccct	aagacgacag	ggaaaggaga	gcagcaaaga	aggaaatggg	1020
25	attgggggta	attcttccaa	ccgacttggt	atcgacaact	ttgagttcat	ccgagtgttg	1080
	gggaagggga	gttttgggaa	ggtgatgctt	gcaagagtaa	aagaaacagg	agacctctat	1140
	gctgtgaagg	tgctgaagaa	ggacgtgatt	ctgctggatg	atgatgtgga	atgcaccatg	1200
	accgagaaaa	ggatcctgtc	tctggcccgc	aatcacccct	tcctcactca	gttgttctgc	1260
	tgctttcaga	cccccgatcg	tctgtttttt	gtgatggagt	ttgtgaatgg	gggtgacttg	1320
30	atgttccaca	ttcagaagtc	tcgtcgtttt	gatgaagcac	gagctcgctt	ctatgctgca	1380
	gaaatcattt	cggctctcat	gttcctccat	gataaaggaa	tcattctatag	agatctgaaa	1440
	ctggacaatg	tcctgttgga	ccacgagggt	cactgtaaac	tggcagactt	cggaatgtgc	1500
	aaggagggga	tttgcaatgg	tgtcaccacg	gccacattct	gtggcacgcc	agactatata	1560
	gctccagaga	tcctccagga	aatgctgtac	gggcctgcag	tagactgggtg	ggcaatgggc	1620
35	gtgttgctct	atgagatgct	ctgtggtcac	gcgccttttg	aggcagagaa	tgaagatgac	1680
	ctctttgagg	ccatactgaa	tgatgagggtg	gtctacccta	cctggctcca	tgaagatgcc	1740
	acagggatcc	taaaatcttt	catgaccaag	aaccccacca	tgcgcttggg	cagcctgact	1800
	cagggaggcg	agcacgccat	cttgagacat	ccttttttta	aggaaatcga	ctgggcccag	1860
	ctgaaccatc	gccaataga	accgcctttc	agaccagaa	tcaaatcccg	agaagatgtc	1920
40	agtaattttg	accctgactt	cataaaggaa	gagccagttt	taactccaat	tgatgaggga	1980
	catcttccaa	tgattaacca	ggatgagttt	agaaactttt	cctatgtgtc	tccagaattg	2040
	caaccatag						2049

45 <210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

55	atgttggcag	aactcaaggg	caaagatgaa	gtatatgctg	tgaaggctct	aaagaaggac	60
	gtcatccttc	aggatgatga	cgtggactgc	acaatgacag	agaagaggat	tttggctctg	120
	gcacggaaac	acccgtacct	tacccaactc	tactgctgct	tccagaccaa	ggaccgcctc	180
	tttttcgtca	tggaatatgt	aaatggtgga	gacctcatgt	ttcagattca	gcgctcccga	240
	aaattcgacg	agcctcgttc	acggttctat	gctgcagagg	tcacatcggc	cctcatgttc	300
60	ctccaccagc	atggagtcac	ctacagggat	ttgaaactgg	acaacatcct	tctggatgca	360
	gaaggtcact	gcaagctggc	tgacttcggg	atgtgcaagg	aagggtattct	gaatgggtgtg	420
	acgaccacca	cgttctgtgg	gactcctgac	tacatagctc	ctgagatcct	gcaggagttg	480

	gagtatggcc	cctccgtgga	ctggtgggcc	ctgggggtgc	tgatgtacga	gatgatggct	540
	ggacagcctc	cctttgaggc	cgacaatgag	gacgacctat	ttgagtccat	cctccatgac	600
	gacgtgctgt	acccagtcctg	gctcagcaag	gaggctgtca	gcatcttgaa	agctttcatg	660
5	acgaagaatc	cccacaagcg	cctgggctgt	gtggcatcgc	agaatggcga	ggacgccatc	720
	aagcagcacc	cattcttcaa	agagattgac	tgggtgctcc	tggagcagaa	gaagatcaag	780
	ccacccttca	aaccacgcct	taaaaccaa	agagacgtca	ataattttga	ccaagacttt	840
	acccgggaag	agccggtact	cacccttggt	gacgaagcaa	ttgtaaagca	gatcaaccag	900
	gaggaattca	aaggtttctc	ctacttttgg	gaagacctga	tgccctga		948
10							
	<210> 116						
	<211> 1764						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15							
	<300>						
	<302> PKC iota						
	<310> NM002740						
20							
	<400> 116						
	atgtcccaca	cggtcgcagg	cggcggcagc	ggggaccatt	cccaccagg	ccgggtgaaa	60
	gcctactacc	gcggggatat	catgataaca	cattttgaac	cttccatctc	ctttgagggc	120
	ctttgcaatg	aggttcgaga	catgtgttct	tttgacaacg	aacagctctt	caccatgaaa	180
25	tggatagatg	aggaaggaga	cccgtgtaca	gtatcatctc	agttggagtt	agaagaagcc	240
	tttagacttt	atgagctaaa	caaggattct	gaactcttga	ttcatgtgtt	cccttgtgtg	300
	ccagaacgtc	ctgggatgcc	ttgtccagga	gaagataaat	ccatctaccg	tagagggtgc	360
	cgccgctgga	gaaagcttta	ttgtgccaat	ggccacactt	tccaagccaa	gcgtttcaac	420
	aggcgtgctc	actgtgccat	ctgcacagac	cgaatatggg	gacttggacg	ccaaggatat	480
	aagtgcatac	actgcaaact	cttggttcat	aagaagtgcc	ataaactcgt	cacaattgaa	540
30	tgtgggcggc	attcttttgc	acaggaacca	gtgatgcca	tggatcagtc	atccatgcat	600
	tctgaccatg	cacagacagt	aattccatat	aatccttcaa	gtcatgagag	tttggatcaa	660
	gttgggtgaag	aaaaagaggc	aatgaacacc	agggaaagtg	gcaaagcttc	atccagtcta	720
	ggtcttcagg	attttgattt	gctccgggta	ataggaagag	gaagttaatgc	caaagtactg	780
	ttgggttcgat	taaaaaaaaa	agatcgtatt	tatgcaatga	aagttgtgaa	aaaagagctt	840
35	gttaatgatg	atgaggatat	tgattgggta	cagacagaga	agcatgtgtt	tgagcaggca	900
	tccaatcatc	ctttccttgt	tgggctgcat	tcttgctttc	agacagaaag	cagattgttc	960
	tttgttatag	agtatgtaaa	tggaggagac	ctaattgttc	atatgcagcg	acaaagaaaa	1020
	cttcctgaag	aacatgccag	attttactct	gcagaaatca	gtctagcatt	aaattatctt	1080
40	catgagcgag	ggataattta	tagagatttg	aaactggaca	atgtattact	ggactctgaa	1140
	ggccacatta	aactcactga	ctacggcatg	tgtaaaggag	gattacggcc	aggagataca	1200
	accagcactt	tctgtggtac	tcctaattac	attgctcctg	aaattttaag	aggagaagat	1260
	tatggtttca	gtgttgactg	gtgggctctt	ggagtgtcga	tgtttgagat	gatggcagga	1320
	aggctctccat	ttgatattgt	tgggagctcc	gataaccctg	accagaacac	agaggattat	1380
45	ctcttccaag	ttatttttga	aaaacaaatt	cgcataccac	gttctctgtc	tgtaaaagct	1440
	gcaagtgttc	tgaagagttt	tcttaataag	gaccctaagg	aacgattggg	ttgtcatcct	1500
	caaacaggat	ttgctgatat	tcagggacac	ccgttcttcc	gaaatgttga	ttgggatatg	1560
	atggagcaaa	aacagggtgg	acctcccttt	aaaccaaata	tttctgggga	atgtgttttg	1620
	gacaactttg	attctcagtt	tactaatgaa	cctgtccagc	tcactccaga	tgacgatgac	1680
	attgtgagga	agattgatca	gtctgaattt	gaaggttttg	agtatatcaa	tcctcttttg	1740
50	atgtctgcag	aagaatgtgt	ctga				1764
	<210> 117						
	<211> 2451						
55	<212> DNA						

	atgtatgata	agatcctgct	ttttcgccat	gaccctacct	ctgaaaacat	ccttcagctg	60
	gtgaaagcgg	ccagtgatat	ccaggaaggc	gatcttattg	aagtggctct	gtcagcttcc	120
	gccacctttg	aagactttca	gattcgctcc	cacgctctct	ttgttcattc	atacagagct	180
	ccagctttct	gtgatcactg	tggagaaatg	ctgtgggggc	tggtagctca	aggtcttaaa	240
5	tgtgaagggt	gtggtctgaa	ttaccataag	agatgtgcat	ttaaaatacc	caacaattgc	300
	agcgggtgtga	ggcggagaag	gctctcaaac	gtttccctca	ctgggggtcag	caccatccgc	360
	acatcatctg	ctgaactctc	tacaagtgcc	cctgatgagc	cccttctgca	aaaatcacca	420
	tcagagtcgt	ttattgggtcg	agagaagagg	tcaaattctc	aatcatacat	tggacgacca	480
	attcaccttg	acaagatttt	gatgtctaaa	gttaaagtgc	cgcacacatt	tgtcatccac	540
10	tcctacaccc	ggcccacagt	gtgccagtac	tgaagaagc	ttctgaaggg	gcttttcagg	600
	cagggcttgc	agtgc aaaga	ttgcagattc	aactgccata	aacgttgtgc	accgaaagta	660
	ccaaacaact	gccttggcga	agtgaccatt	aatggagatt	tgcttagccc	tggggcagag	720
	tctgatgtgg	tcattggaaga	aggagtgat	gacaatgata	gtgaaaggaa	cagtgggctc	780
	atggatgata	tggagaagc	aatggtccaa	gatgcagaga	tggcaatggc	agagtgccag	840
15	aacgacagtg	gcgagatgca	agatccagac	ccagaccacg	aggacgcaa	cagaaccatc	900
	agtcctatcaa	caagcaacaa	tatcccactc	atgagggtag	tgcagtctgt	caaacacacg	960
	aagaggaaaa	gcagcacagt	catgaaagaa	ggatggatgg	tccactacac	cagcaaggac	1020
	acgctgcgga	aacggcacta	ttggagattg	gatagcaa	gtattaccct	ctttcagaat	1080
	gacacaggaa	gcaggtacta	caaggaaatt	cctttatctg	aaattttgtc	tctggaacca	1140
20	gtaaaaactt	cagctttaat	tcctaattggg	gccaatcctc	attgtttcga	aatcactacg	1200
	gcaaatgtag	tgtattatgt	gggagaaaa	gtggtcaatc	cttccagccc	atcaccaaat	1260
	aacagtgttc	tcaccagtgg	cggttggtgca	gatgtggcca	ggatgtggga	gatagccatc	1320
	cagcatgccc	ttatgcccgt	cattcccacg	ggctcctccg	tgggtacagg	aaccaacttg	1380
	cacagagata	tctctgtgag	tatttcagta	tcaaattgcc	agattcaaga	aaatgtggac	1440
25	atcagcacag	tatatcagat	ttttcctgat	gaagtactgg	gttctggaca	gtttggaatt	1500
	gtttatggag	gaaaacatcg	taaaacagga	agagatgtag	ctattaaaa	cattgacaaa	1560
	ttacgatttc	caacaaaaca	agaaagccag	cttcgtaatg	aggttgcaat	tctacagaac	1620
	cttcatcacc	ctggtgttgt	aaatttgagg	tgtatgtttg	agacgcctga	aagagtgttt	1680
	gttgttatgg	aaaaactcca	tggagacatg	ctggaaatga	tcttgtcaag	tgaaaagggc	1740
30	aggttgccag	agcacataac	gaagttttta	attactcaga	tactcgtggc	tttgcggcac	1800
	cttcatttta	aaaatatcgt	tcactgtgac	ctcaaaccag	aaaatgtgtt	gctagcctca	1860
	gctgatecct	ttcctcaggt	gaaactttgt	gatttttggt	ttgcccggat	cattggagag	1920
	aagtctttcc	ggagggtcagt	ggtgggtacc	cccgtctacc	tggctcctga	ggtcctaagg	1980
	aacaagggtc	acaatcgctc	tctagacatg	tggctctgtg	gggtcatcat	ctatgtaagc	2040
35	ctaagcggca	cattcccatt	taatgaagat	gaagacatac	acgaccaa	tcagaatgca	2100
	gctttcatgt	atccaccaaa	tccttggaag	gaaatatctc	atgaagccat	tgatcttata	2160
	aacaatttgc	tgcaagtaaa	aatgagaaag	cgctacagtg	tggataagac	cttgagccac	2220
	ccttggctac	aggactatca	gacctgggta	gatttgcgag	agctggaatg	caaaatcggg	2280
	gagcgctaca	tcacccatga	aagtgatgac	ctgagggtgg	agaagtatgc	aggcgagcag	2340
40	gggctgcagt	acccacacaca	cctgatcaat	ccaagtgtca	gccacagtga	cactcctgag	2400
	actgaagaaa	cagaaatgaa	agccctcggt	gagcgtgtca	gcatacctatg	a	2451

45 <210> 118
 <211> 2673
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> PKC nu
 <310> NM005813

	<400> 118	
55	atgtctgcaa	ataattcccc
	gctgtgcttc	cagctgcttc
	tctaattgaa	gcttcagtg
	tcattttctac	tgcaaatgg
	tctttatctg	ctgtcaagga
	ggattctttg	gcatgtatga
60	atthttgcagc	tgattacctc
	ctttcagctt	tagccacagt
	tcttacaaag	ctcctacttt

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatcttt	accaggaccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttgga	gtggtcgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaagtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctctttcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaag	attgcaaatt	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaagt	accaagagac	960
	tgccttggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggtt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	cacccccaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtccatcaa	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgagggttg	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaa	ggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gacagcaa	gtctaacatt	atctcagaat	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccactttcag	aaattctccg	catactctca	ccacgagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttcgt	tggtgagaac	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tcctgttctt	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tcgccaaagc	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcacttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatata	agtactgttt	accagatctt	tgcagatgag	1740
	gtgcttgggt	caggccagtt	tggcatcgtt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggtatattt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	cccagaacg	agtcttttga	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtga	gaaaagtcgg	cttccagaac	gaattactaa	attcatggtc	2040
	acacagatac	ttgttgcttt	gaggaatctg	cattttaaga	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgctgct	tgcatacaga	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggtattg	cacgcacat	tgggtgaaaag	tcattcagga	gatctgtggg	aggaactcca	2220
	gcatacttag	cccctgaagt	tctccggagc	aaagggtaca	accgttcctt	agatatgttg	2280
30	tcagtgggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaataca	aaatgctgca	tttatgtacc	caccaaatac	atggagagaa	2400
	atcttctggg	aagcaattga	tctgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaacgt	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcatccc	tggctacagg	actatcagac	ttggcttgac	2520
	cttagagaa	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgataacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaataccag	atgatatgga	agaagatcct	taa			2673

40 <210> 119
 <211> 2121
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> PKC tau
 <310> NM006257

	<400> 119						
50	atgtcgccat	ttcttcggat	tggcttgtcc	aactttgact	gcgggtcctg	ccagtcttgt	60
	cagggcgagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgtca	aagagtatgt	cgaatcagag	120
	aacgggcaga	tgtatatcca	gaaaaagcct	accatgtacc	caccctggga	cagcactttt	180
	gatgcccata	tcaacaaggg	aagagtcatg	cagatcattg	tgaagggcaa	aaacgtggac	240
	ctcatctctg	aaaccaccgt	ggagctctac	tcgctggctg	agaggtgcag	gaagaacaac	300
	gggaagacag	aaatatgggt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgcta	gaatgcaaga	360
55	tactttcttg	aaatgagtga	cacaaaggac	atgaatgaat	ttgagacgga	aggcttcttt	420
	gctttgcatc	agcgccgggg	tgccatcaag	caggcaaagg	tccaccacgt	caagtgccac	480
	gagttcactg	ccaccttctt	cccacagccc	acattttgct	ctgtctgcca	cgagtttgtc	540
	tggggcctga	acaaacaggg	ctaccagtgc	cgacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
	tgtattgata	aagttatagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaaccatg	660
60	ttccacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
	agcccagact	tctgtgaaca	ctgtggggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
	aagtgtgatg	catgtggcat	gaatgtgcat	catagatgcc	agacaaaggt	ggccaacctt	840

	tgtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	cactcaacag	900
	gctcgctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccgggtga	aattgggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
	cctcagggca	tttcctggga	gtctccgttg	gatgaggtgg	ataaaatgtg	ccatcttcca	1080
5	gaacctgaac	tgaacaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggatttt	1140
	atcttgcaca	aaatggtggg	gaaaggaagt	tttggcaagg	tcttcctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aatttttcgc	aataaaggcc	ttaaagaaag	atgtggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatggg	agagaagaga	gttctttcct	tggcctggga	gcatccgttt	1320
	ctgacgcaca	tgttttgtac	attccagacc	aaggaaaacc	tcttttttgt	gatggagtac	1380
10	ctcaacggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagttcga	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggtctgcagt	tccttcattc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggtttttg	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	ttgctgggtc	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
15	gactggtggt	ccttcggggg	tctcctttat	gaaatgctga	ttgggtcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttccactcc	atccgcatgg	acaatccctt	ttaccacagg	1800
	tggctggaga	aggaagcaaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctgggcg	tgaggggaga	catccgccag	caccttttgt	ttcgggagat	caactgggag	1920
	gaacttgaac	ggaaggagat	tgaccacccg	ttccggccga	aagtgaaatc	accatttgac	1980
20	tgcagcaatt	tcgacaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcaggaact	tttccttcat	gaaccccggg	2100
	atggagcggc	tgatatcctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
	<400> 120						
35	atgcccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcaccagc	gtggacgccc	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtgaggaag	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aaggtgaccc	ttgcacgggtg	tcctcccaga	tggagctgga	agaggctttc	240
	cgcttgggcc	gtcagtgcag	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgttttccc	gagcaccctt	300
40	gagcagcctg	gcctgccatg	tccgggagaa	gacaaatcta	tctaccgccc	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ctttaacagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgcatacaact	gcaaactgct	ggtccataag	cgctgccacg	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
	aggaagcata	tggattctgt	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
45	gacgccgacc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcctc	atcccgggaag	660
	catgacagca	ttaaagacga	ctcggaggac	cttaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcgggcgc	780
	gggagctacg	ccaaggttct	cctggtgcgg	ttgaagaaga	atgaccaa	ttacgccatg	840
	aaagtgggtga	agaaagagct	ggtgcatgat	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
50	aagcacgtgt	ttgagcaggc	atccagcaac	cccttcctgg	tcggattaca	ctcctgcttc	960
	cagacgacaa	gtcggttgtt	cctggtcatt	gagtacgtca	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	gagcacgcca	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcatacgccc	tcaacttcct	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacct	gaagctggac	1140
	aacgtcctcc	tggatgcgga	cgggcacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
55	ggcctggggc	ctggtgacac	aacgagcact	ttctgcggaa	ccccgaatta	catcgccccc	1260
	gaaatcctgc	ggggagagga	gtacgggttc	agcgtggact	ggtgggcgct	gggagtcctc	1320
	atgtttgaga	tgatggccgg	gcgctccccg	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccggacatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgate	ctggagaagc	ccatccggat	cccccggttc	1440
	ctgtccgtca	aagcctccca	tgttttaaaa	ggatttttaa	ataaggaccc	caaagagagg	1500
60	ctcggctgcc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgcgtt	cttccgcagc	1560
	atagactggg	acttgctgga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gacgactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccgt	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121
<211> 576
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> VEGF
<310> NM003376

<400> 121
15 atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgccct tgctgctcta cctccacccat 60
gccaaagtggc cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180
atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240
atgcgatgcg ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
agcttcctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
tgtaaagtgt cctgcaaaaa cacagactcg cggttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cggtga 576

25

30 <210> 122
<211> 624
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> VEGF B
<310> NM003377

35 <400> 122
atgagccctc tgctccgccc cctgctgctc gcgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60
gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120
gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gaggtgggtg tgcccttgac tgtggagctc 180
40 atgggcaccg tggccaaaca gctgggtgcc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240
tgctgccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccgcatgcag 300
atcctcatga tccggtaccc gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgctgtga agccagacag ggctgccact 420
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gcccaggcc cctctgcccc cgctgcacc 540
agcaccacca gcgccctgac ccccggaact gcgcgcgcgc ctgccgacgc cgcagcttcc 600
tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123
<211> 1260
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> VEGF C
<310> NM005429

<400> 123
60 atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgcccgtgc gctgctcccg 60
ggctcctcgc aggcgcccgc cgccgcgcgc gccttcagat ccggactcga cctctcggac 120
gcggagcccg acgcgggcca ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

	cgggtctgtgt	ccagtgtaga	tgaactcatg	actgtactct	accagaata	ttggaaaatg	240
	tacaagtgtc	agctaaggaa	aggaggctgg	caacataaca	gagaacaggc	caacctcaac	300
	tcaaggacag	aagagactat	aaaatttgct	gcagcacatt	ataatacaga	gatcttgaaa	360
5	agtattgata	atgagtggag	aaagactcaa	tgcattgccac	gggagggtgtg	tatagatgtg	420
	gggaaggagt	ttggagtcgc	gacaaacacc	ttctttaaac	ctccatgtgt	gtccgtctac	480
	agatgtgggg	gttgctgcaa	tagtgagggg	ctgcagtgca	tgaacaccag	cacgagctac	540
	ctcagcaaga	cgttatattga	aattacagtg	cctctctctc	aaggcccaa	accagtaaca	600
	atcagttttg	ccaatcacac	ttcctgccga	tgcattgtcta	aactggatgt	ttacagacaa	660
	gttcattcca	ttattagacg	ttccctgccca	gcaacactac	cacagtgtca	ggcagcgaac	720
10	aagacctgcc	ccaccaatta	catgtggaat	aatcacatct	gcagatgcct	ggctcaggaa	780
	gatttttatgt	tttcctcgga	tgctggagat	gactcaacag	atggattcca	tgacatctgt	840
	ggaccaaaca	aggagctgga	tgaagagacc	tgctcagtgtg	tctgcagagc	ggggcttcgg	900
	cctgccagct	gtggacccca	caaagaacta	gacagaaact	catgccagtg	tgtctgtaaa	960
15	aacaaactct	tccccagcca	atgtggggcc	aaccgagaat	ttgatgaaaa	cacatgccag	1020
	tgtgtatgta	aaagaacctg	ccccagaaat	caacccttaa	atcctggaaa	atgtgcctgt	1080
	gaatgtacag	aaagtccaca	gaaatgcttg	ttaaaaggaa	agaagttcca	ccaccaaaca	1140
	tgcagctgtt	acagacggcc	atgtacgaac	cgccagaagg	cttgtgagcc	aggattttca	1200
	tatagtgaag	aagtgtgtcg	ttgtgtccct	tcattattgga	aaagaccaca	aatgagctaa	1260
20							
	<210> 124						
	<211> 1074						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25							
	<300>						
	<302> VEGF D						
	<310> AJ000185						
30							
	<400> 124						
	atattcaaaa	tgtacagaga	gtgggtagtg	gtgaatgttt	tcattgatgtt	gtacgtccag	60
	ctgggtgcagg	gctccagtaa	tgaacatgga	ccagtgaagc	gatcatctca	gtccacattg	120
	gaacgatctg	aacagcagat	cagggtctgt	tctagtgttg	aggaactact	tcgaattact	180
	cactctgagg	actggaagct	gtggagatgc	aggctgaggc	tcaaaagtgt	taccagtatg	240
35	gactctcgct	cagcatccca	tcgggtccact	agggtttgcgg	caacttttcta	tgacattgaa	300
	acactaaaag	ttatagatga	agaatggcaa	agaactcagt	gcagccctag	agaaacgtgc	360
	gtggaggtgg	ccagtgaagc	ggggaagagt	accaacacat	tcttcaagcc	cccttgtgtg	420
	aacgtgttcc	gatgtggtgg	ctgttgcaat	gaagagagcc	ttatctgtat	gaacaccagc	480
	acctcgtaca	tttccaaaca	gctctttgag	atatcagtgc	ctttgacatc	agtacctgaa	540
40	ttagtgcctg	ttaaagtgtg	caatcatata	ggttgtaagt	gcttgccaac	agccccccgc	600
	catccatact	caattatcag	aagatccatc	cagatccctg	aagaagatcg	ctgttcccat	660
	tccaagaaac	tctgtcctat	tgacatgcta	tgggatagca	acaaatgtaa	atgtgttttg	720
	caggaggaaa	atccacttgc	tggaaacagaa	gaccactctc	atctccagga	accagctctc	780
	tgtggggccac	acatgatgtt	tgacgaagat	cgttgcgagt	gtgtctgtaa	aacaccatgt	840
45	cccaaagatc	taatccagca	ccccaaaaac	tgcaattgct	ttgagtgcaa	agaaagtctg	900
	gagacctgct	gccagaagca	caagctatct	caccagagca	cctgcagctg	tgaggacaga	960
	tgcccccttc	ataccagacc	atgtgcaagt	ggcaaaacag	catgtgcaaa	gcattgccgc	1020
	tttccaaagg	agaaaagggc	tgcccagggg	ccccacagcc	gaaagaatcc	ttga	1074
50							
	<210> 125						
	<211> 1314						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
55							
	<300>						
	<302> E2F						
	<310> M96577						
60							
	<400> 125						
	atggccttgg	ccggggcccc	tgcgggcggc	ccatgcgcgc	cggcgctgga	ggccctgctc	60
	ggggccggcg	cgctgcggct	gctcgactcc	tcgcagatcg	tcattcatctc	cgccgcgcag	120


```

5   gaggccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcggcgc ccgcccgcgg cccctgcgac 180
    cctgacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacaccagc tgcgccgcgg 240
    cccgcgctcg gccgcccgcg ggtgaagcgg aggctggacc tggaaactga ccatcagtac 300
    ctggccgaga gcagtgggccc agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
10  tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tcactgaatc tgaccaccaa gcgcttcctg 420
    gagctgctga gccactcggc tgacgggtgtc gtcgacctga actgggctgc cgagggtgctg 480
    aaggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcat ccagctcatt 540
    gccagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgtcggc 600
    ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
15  gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
    cagcgcctgg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
    atggttatgg tgatcaaagc ccctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
    aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttcct gtgccctgag 900
    gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
20  gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020
    tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctcagcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
    cggatgggca gcctgcgggc tcccgctggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcggcc 1140
    gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tcctccctga ggagttcatc 1200
    agcctttccc caccacacga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
    atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccctggattt ctga 1314

```

```

25  <210> 126
    <211> 166
    <212> DNA
    <213> Human papillomavirus

```

```

30  <300>
    <302> EBER-1
    <310> Jo2078

```

```

35  <400> 126
    ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccaccgc 60
    tcccgggtac aagtcccggg tggtagggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
    tttctgccgt cttcgggtcaa gtaccagctg gtggtccgca tgttttt 166

```

```

40  <210> 127
    <211> 172
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

45  <300>
    <302> EBER-2
    <310> J02078

```

```

50  <400> 127
    ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
    cccgaggtca agtcccgggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca tttgcaagtc 120
    aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgctattt tt 172

```

```

55  <210> 128
    <211> 651
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

60  <300>
    <302> NS2
    <310> AJ238799

```

```

<400> 128

```

```

5   atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggtct gatactcttg 60
    accttgtcac cgcactataa gctgttcctc gctaggctca tatggtggtt acaatatttt 120
    atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcgggggggc 180
    cgcgatgccg tcatacctct cactgcgcg atccaccag agctaattct taccatcacc 240
10  aaaatcttgc tcgccatact cgggccactc atggtgctcc aggctggtat aaccaaagtg 300
    ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcatgca tgctggtgcg gaaggttgct 360
    ggggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
    tatgaccatc tcaccccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480
    gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
15  accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgcccgtct ccgccgcag ggggaggag 600
    atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c          651

    <210> 129
15  <211> 161
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
20  <302> NS4A
    <310> AJ238799

    <400> 129
25  gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
    gcagcgtggt cattgtgggc aggatcatct tgtccggaag gccggccatc attcccagaca 120
    gggaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagtg c          161

    <210> 130
30  <211> 783
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
35  <302> NS4B
    <310> AJ238799

    <400> 130
40  gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
    gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtggtggaa 120
    tccaagtggc ggaccctcga agccttcttg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
    atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
    gcattcacag cctctatcac cagcccgcct accacccaac ataccctcct gtttaacatc 300
    ctggggggat ggggtggccgc ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc tttcgtaggc 360
45  gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaagggtgct tgtggatatt 420
    ttggcagggt atggagcagg ggtggcagge gcgctcgtgg cctttaagggt catgagcggc 480
    gagatgccct ccaccgagga cctgggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
    ctagtcgtcg gggtcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600
    gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
50  acgcactatg tgctgagag cgacgctgca gcacgtgtca ctacagatcct ctctagtctt 720
    accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
    tgc          783

    <210> 131
55  <211> 1341
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
60  <302> NS5A
    <310> AJ238799

```

<400> 131

	tccggctcgt	ggctaagaga	tgtttgggat	tggatatgca	cgggtgttgac	tgatttcaag	60
	acctggctcc	agtccaagct	cctgccgcga	ttgccgggag	tccccttctt	ctcatgtcaa	120
5	cgtgggtaca	agggagtctg	gcggggcgac	ggcatcatgc	aaaccacctg	cccatgtgga	180
	gcacagatca	ccggacatgt	gaaaaacggt	tccatgagga	tcgtggggcc	taggacctgt	240
	agtaacacgt	ggcatggaac	attccccatt	aacgcgtaca	ccacggggcc	ctgcacggcc	300
	tccccggcgc	caaattattc	tagggcgctg	tggcgggtgg	ctgctgagga	gtacgtggag	360
	gttacgcggg	tgggggattt	ccactacgtg	acgggcatga	ccactgacaa	cgtaaagtgc	420
10	ccgtgtcagg	ttccggcccc	cgaattcttc	acagaagtgg	atgggggtgcg	gttgacacag	480
	tacgctccag	cgtgcaaacc	cctcctacgg	gaggaggcca	cattcctggt	cgggctcaat	540
	caatacctgg	ttgggtcaca	gctcccatgc	gagcccgaac	cggacgtagc	agtgtcact	600
	tccatgctca	ccgacccctc	ccacattacg	gcggagacgg	ctaagcgtag	gctggccagg	660
	ggatctcccc	cctccttggc	cagctcatca	gctagccagc	tgtctgcgcc	ttccttgaag	720
15	gcaacatgca	ctacccgtca	tgactccccg	gacgtgacc	tcacgaggcc	caacctcctg	780
	tggcggcagg	agatgggcgg	gaacatcacc	cgctgtggag	cagaaaataa	ggtagtaatt	840
	ttggactctt	tcgagccgct	ccaagcggag	gaggatgaga	gggaagtatc	cgttccggcg	900
	gagatcctgc	ggaggtccag	gaaattccct	cgagcgatgc	ccatatgggc	acgcccggat	960
	tacaaccctc	cactgttaga	gtcctggaag	gacccggact	acgtccctcc	agtggtagac	1020
20	gggtgtccat	tgccgcctgc	caaggcccct	ccgataccac	ctccacggag	gaagaggacg	1080
	gttgtcctgt	cagaatctac	cgtgtcttct	gccttggcgg	agctcgccac	aaagaccttc	1140
	ggcagctccg	aatcgtcggc	cgtcgacagc	ggcacggcaa	cggcctctcc	tgaccagccc	1200
	tccgacgacg	gcgacgcggg	atccgacgtt	gagtcgtact	cctccatgcc	cccccttgag	1260
	ggggagccgg	gggatcccga	tctcagcgac	gggtcttggg	ctaccgtaag	cgaggaggct	1320
25	agtgaggacg	tcgtctgctg	c				1341

<210> 132
 <211> 1772
 30 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS5B
 35 <310> AJ238799

<400> 132

	tcgatgtcct	acacatggac	aggcgccctg	atcacgccat	gcgctgcgga	ggaaaccaag	60
	ctgcccataca	atgcactgag	caactctttg	ctccgtcacc	acaacttggg	ctatgtctaca	120
40	acatctcgca	gcgcaagcct	gcggcagaag	aagggtcacct	ttgacagact	gcaggctcctg	180
	gacgaccact	accgggacgt	gctcaaggag	atgaaggcga	aggcgtccac	agttaaggct	240
	aaacttctat	ccgtggagga	agcctgtaag	ctgacgcccc	cacattcggc	cagatctaaa	300
	tttggctatg	gggcaaagga	cgtccggaac	ctatccagca	aggccgttaa	ccacatccgc	360
	tccgtgtgga	aggacttgct	ggaagacact	gagacaccaa	ttgacaccac	catcatggca	420
45	aaaaatgagg	ttttctgcgt	ccaaccagag	aagggggggc	gcaagccagc	tcgccttatc	480
	gtattcccag	atttgggggt	tcgtgtgtgc	gagaaaatgg	ccctttacga	tgtgggtctcc	540
	accctccctc	aggccgtgat	gggctcttca	tacggattcc	aatactctcc	tggacagcgg	600
	gtcgagttcc	tgggtgaatgc	ctggaaagcg	aagaaatgcc	ctatgggctt	cgcataatgac	660
	acccgctgtt	ttgactcaac	ggtcactgag	aatgacatcc	gtgttgagga	gtcaatctac	720
50	caatgttgtg	acttggcccc	cgaagccaga	caggccataa	ggtcgctcac	agagcggctt	780
	tacatcgggg	gccccctgac	taattctaaa	gggcagaact	gcggctatcg	ccgggtgccgc	840
	gcgagcgggtg	tactgacgac	cagctgcggg	aataccctca	catgttactt	gaaggccgct	900
	gcggcctgtc	gagctgcgaa	gctccaggac	tgcacgatgc	tcgtatgcgg	agacgacctt	960
	gtcgttatct	gtgaaagcgc	ggggacccaa	gaggacgagg	cgagcctacg	ggccttcacg	1020
55	gaggctatga	ctagatactc	tgccccccct	ggggacccgc	ccaaaccaga	atacgacttg	1080
	gagttgataa	catcatgtct	ctccaatgtg	tcagtcgcgc	acgatgcac	tggcaaaaagg	1140
	gtgtactatc	tcacccgtga	ccccaccacc	ccccttgccg	gggctgcgtg	ggagacagct	1200
	agacacactc	cagtcaattc	ctggctaggg	aacatcatca	tgtatgcgcc	caccttgttg	1260
	gcaaggatga	tcctgatgac	tcatttcttc	tccatccttc	tagctcagga	acaacttgaa	1320
60	aaagccctag	attgtcagat	ctacggggcc	tgttactcca	ttgagccact	tgacctacct	1380
	cagatcattc	aacgactcca	tggccttagc	gcattttcac	tccatagtta	ctctccagggt	1440
	gagatcaata	gggtggcttc	atgcctcagg	aaacttgggg	taccgccctt	gcgagtctgg	1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaactcac tccaatcccg 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttcgttgctg gttacagcgg gggagacata 1680
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccgc tggttcatgt ggtgcctact cctactttct 1740
 5 gtaggggtag gcatctatct actccccaac cg 1772

<210> 133
 <211> 1892
 10 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS3
 15 <310> AJ238799

<400> 133
 cgcctattac ggcctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcac atcactagcc 60
 tcacaggccg ggacaggaac caggctcaggg gggagggtcca agtgggtctcc accgcaacac 120
 20 aatcttttctt ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttgagc tgtctatcat ggtgccggct 180
 caaagaccct tgccggccca aaggggccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240
 acctcgtcgg ctggcaagcg cccccgggg cgcgttcctt gacaccatgc acctgcggca 300
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccggtgcgc cggcggggcg 360
 acagcagggg gagcctactc tccccaggg ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420
 25 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tccgggtgcc gtgtgcaccc 480
 gagggggttg gaaggcgggtg gactttgtac ccgtcagatc tatggaaacc actatgcggg 540
 ccccggtctt cacggacaac tcgtccctc cggccgtacc gcagacattc cagggtggcc 600
 atctacacgc cctactggt agcggcaaga gactaagggt gccggctgcg tatgcagccc 660
 aagggtataa ggtgcttgct ctgaaccctg ccgtcgcgcg caccctaggt ttcggggcgt 720
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtttct tgccgacggg ggttgctctg 840
 ggggcgccct tgacatcata atatgtgat agtgccactc aactgactcg accactatcc 900
 tgggcatcgg cacagtcttg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960
 ccaccgtac gcctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020
 35 tgtccagcac tggagaaatc cccttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccca gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcggtgtca cgctcgcagc 1380
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaa 1440
 ggccctcggg catgttcgat tcctcgggtc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500
 ggtacgagct cagccccgcg gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560
 ggttgcccggt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggcctcacc 1620
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacgggtg tgcgccaggg ctgaggctcc acctccatcg tgggaccaa 1740
 tgtggaagtg tctcatacgg ctaaagccta cgctgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacacc cataaccaa tacatcatgg 1860
 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134
 <211> 822
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> stmn cell factor
 <310> M59964

60 <400> 134
 atgaagaaga cacaacttg gattctcact tgcatttatc ttcagctgct cctatttta 60

	cctctcgtca	aaactgaagg	gatctgcagg	aatcgtgtga	ctaataatgt	aaaagacgtc	120
	actaaattgg	tggcaaactc	tccaaaagac	tacatgataa	ccctcaaata	tgtccccggg	180
	atggatgttt	tgccaagtca	ttgttggata	agcgagatgg	tagtacaatt	gtcagacagc	240
	ttgactgac	ttctggacaa	gttttcaa	atctctgaag	gcttgagtaa	ttattccatc	300
5	atagacaaac	ttgtgaatat	agtcgatgac	cttgtggagt	gcgtcaaaga	aaactcatct	360
	aaggatctaa	aaaaatcatt	caagagccca	gaacccaggc	tctttactcc	tgaagaattc	420
	tttagaattt	ttaatagatc	cattgatgcc	ttcaaggact	ttgtagtggc	atctgaaact	480
	agtgattgtg	tggtttcttc	aacattaagt	cctgagaaag	attccagagt	cagtgtcaca	540
	aaaccattta	tgttaccccc	tgttgcagcc	agctccctta	ggaatgacag	cagtagcagt	600
10	aataggaagg	ccaaaaatcc	ccctggagac	tccagcctac	actgggcagc	catggcattg	660
	ccagcattgt	tttctcttat	aattggcttt	gcttttggag	ccttatactg	gaagaagaga	720
	cagccaagtc	ttacaagggc	agttgaaaat	atacaaatta	atgaagagga	taatgagata	780
	agtatgttgc	aagagaaaga	gagagagttt	caagaagtgt	aa		822
15							
	<210> 135						
	<211> 483						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
20							
	<300>						
	<302> TGFalpha						
	<310> AF123238						
25	<400> 135						
	atggtccctt	cggctggaca	gctcgccctg	ttcgctctgg	gtattgtgtt	ggctgcgtgc	60
	caggccttgg	agaacagcac	gtccccgctg	agtgcagacc	cgcccggtgg	tgcagcagtg	120
	gtgtcccat	ttaatgactg	cccagattcc	cacactcagt	tctgcttcca	tggaaacctg	180
	aggttttttg	tgcaggagga	caagccagca	tgtgtctgcc	attctgggta	cgttggtgca	240
30	cgctgtgagc	atgcggacct	cctggccgtg	gtggctgcca	gccagaagaa	gcaggccatc	300
	accgccttgg	tgggtggtctc	catcgtggcc	ctggctgtcc	ttatcatcac	atgtgtgctg	360
	atacactgct	gccaggtccg	aaaacactgt	gagtggtgcc	gggccctcat	ctgccggcac	420
	gagaagccca	gcgccctcct	gaaggggaaga	accgcttgct	gccactcaga	aacagtggtc	480
	tga						483
35							
	<210> 136						
	<211> 1071						
	<212> DNA						
40	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> GD3 synthase						
	<310> NM003034						
45	<400> 136						
	atgagcccct	gcggggcggg	ccggcgacaa	acgtccagag	gggccatggc	tgtactggcg	60
	tggaaagtcc	cgcggaacct	gctgcccatt	ggagccagtg	ccctctgtgt	cgtggtcctc	120
	tgttggctct	acatcttccc	cgtctaccgg	ctgcccacag	agaaagagat	cgtgcagggg	180
50	gtgctgcaac	agggcacggc	gtggaggagg	aaccagaccg	cggccagagc	gttcaggaaa	240
	caaatggaag	actgctgcga	ccctgcccatt	ctctttgcta	tgactaaaat	gaattcccct	300
	atgggggaaga	gcatgtggta	tgacggggag	tttttatact	cattcaccat	tgacaattca	360
	acttactctc	tcttcccaca	ggcaacccca	ttccagctgc	cattgaagaa	atgcgcggtg	420
	gtgggaaatg	gtgggattct	gaagaagagt	ggctgtggcc	gtcaaataga	tgaagcaaat	480
55	tttgtcatgc	gatgcaatct	ccctcctttg	tcaagtgaat	acactaagga	tgttggatcc	540
	aaaagtcagt	tagtgacagc	taatcccagc	ataattcggc	aaaggtttca	gaaccttctg	600
	tggccagaaa	agacatttgt	ggacaacatg	aaaatctata	accacagtta	catctacatg	660
	cctgcctttt	ctatgaagac	aggaacagag	ccatctttga	gggtttatta	tacactgtca	720
	gatgttggtg	ccaatcaaac	agtgtgtgtt	gccaaaccca	actttctgcg	tagcattgga	780
60	aagttctgga	aaagtagagg	aatccatgcc	aagcgcctgt	ccacaggact	ttttctggtg	840
	agcgcagctc	tgggtctctg	tgaagagggtg	gccatctatg	gcttctggcc	cttctctgtg	900
	aatatgcatg	agcagcccat	cagccaccac	tactatgaca	acgtcttacc	cttttctggc	960

ttccatgccca tgccccgagga atttctccaa ctctggtatc ttcataaaat cgggtgcactg 1020
agaatgcagc tggaccccatg tgaagatacc tcactccagc ccacttccta g 1071

5 <210> 137
<211> 744
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> FGF14
<310> NM004115

<400> 137
15 atggccgcgg ccacgcctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcacatc tcggcctcaa gaagcgcagg 180
ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgacca ggttatattg caggcaaggc 240
tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaaa 360
acagggttgt atatatccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420
cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
25 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

30 <210> 138
<211> 1503
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

35 <300>
<302> gag (HIV)
<310> NC001802

<400> 138
40 atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60
ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcaggagg 120
ctagaacgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaaata 180
ctgggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240
acagtagcaa ccctctattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300
45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360
gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattacccta tagtgcagaa catccagggg 420
caaattggtac atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480
gagaaggctt tcagcccaga agtgatacce atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540
ccacaagatt taaacaccat gctaaacaca gtgggggggac atcaagcagc catgcaaattg 600
50 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaattgggata gagtgcattcc agtgcattgca 660
gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720
agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaataatc cacctatccc agtaggagaa 780
atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840
agcattcttg acataagaca aggaccaaag gaacccttta gagactatgt agaccggttc 900
55 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaaacc 960
ttgttgggtcc aaaatgcgaa cccagattgt aagactattt taaaagcatt gggaccagcg 1020
gctacactag aagaaatgat gacagcatgt caggagtag gaggaccgg ccataaggca 1080
agagtttttg ctgaagcaat gagccaagta acaaatcag ctaccataat gatgcagaga 1140
ggcaatttta ggaaccaaag aaagattgtt aagtgtttca attgtggcaa agaagggcac 1200
60 acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aagggtgtt ggaaatgtgg aaaggaagga 1260
caccaaataa aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320
tacaagggaa ggccagggaa ttttcttcag agcagaccag agccaacagc cccaccagaa 1380

gagagcttca ggtctgggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
 aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcaactctttg gcaacgaccc ctcgtcacia 1500
 taa 1503

5

<210> 139
 <211> 1101
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

10

<300>
 <302> TARBP2
 <310> NM004178

15

<400> 139
 atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60
 caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
 agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
 aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg ccccagcaag 240
 20 aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
 ctggagccgg ccctggagga cagcagttct ttttctcccc tagactcttc actgcctgag 360
 gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420
 aggagccccc ccatggaact gcagccccct gtctccccctc agcagtctga gtgcaacccc 480
 gttgggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
 25 acccaggagt ctgggcccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
 ttcatgtaga ttgggagtggt cacttccaaa aaattggcaa agcgggaatgc ggcggccaaa 660
 atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720
 gatgatgacc acttctccat tgggtgtgggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
 ccagggttgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
 30 agttgctccc tgggctccct ggggtgccctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagtgag 900
 ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gaggcctgagt 960
 ggactctgcc agtgcctggt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020
 gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcc gtgccctgca gtacctcaag 1080
 atcatggcag gcagcaagtg a 1101

35

<210> 140
 <211> 219
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

40

<300>
 <302> TAT (HIV)
 <310> U44023

45

<400> 140
 atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
 gcttgtagca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccagtttg tttcataaca 120
 aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
 50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

50

<210> 141
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

55

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
 (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 ist

60

<400> 141
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142
ucuuaacuuc uuuucgagau gggg 24

20 <210> 143
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
ist

30 <400> 143
uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
1-Gens ist

45 <400> 144
ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145
augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146
<211> 21

<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
5 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

<400> 146
10 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

<210> 147
<211> 21
15 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
20 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

<400> 147
25 uaacuucuuu ucgagauggg u 21

<210> 148
<211> 22
30 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
35 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

<400> 148
40 ccacaugaag cagcacgacu uc 22

<210> 149
<211> 22
45 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
50 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 149
55 gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

<210> 150
<211> 21
60 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
60 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

	<400> 150	
5	ccacaugaag cagcacgacu u	21
	<210> 151	
	<211> 21	
	<212> RNA	
10	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
15	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 151	
	gucgugcugc uucauguggu c	21
20	<210> 152	
	<211> 24	
	<212> RNA	
25	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
30	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die komplementär zur MDR-1-Sequenz ist	
	<400> 152	
	uacagcaagc cuggaaccua uagc	24
35	<210> 153	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
40	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
45	<400> 153	
	acaggauagag gaucguuucg ca	22
50	<210> 154	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
55	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
60	<400> 154	
	uqcgaaacga uccucauccu qu	22

5 <210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

10 <400> 155
gaugaggauu guuucgcaug a 21

15 <210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

25 <400> 156
augcgaaacg auccucaucc u 21

30 <210> 157
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
35 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

40 <400> 157
acaggauag gaucguuucg caug 24

45 <210> 158
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
50 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

<400> 158
55 ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

60 <210> 159
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
gaagucgugc ugcucaugu gguc 24

10 <210> 160
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160
cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa 24

25 <210> 161
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161
gcagcggugu gaggcggaga ag 22

40 <210> 162
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162
aagucgugcu gcucaugug g 21

55 <210> 163
<211> 23
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163
aagucgugcu gcucaugug guc 23

	<210> 164	
	<211> 20	
5	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
10	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 164	
15	ccacaugaag cagcacgacu	20
	<210> 165	
	<211> 22	
	<212> RNA	
20	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
25	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 165	
30	agucgugcug cuucaugugg uc	22
	<210> 166	
	<211> 20	
	<212> RNA	
35	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
40	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 166	
	agucgugcug cuucaugugg	20
45	<210> 167	
	<211> 24	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
50	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
55	<400> 167	
	ccacaugaag cagcacgacu ucuu	24
60	<210> 168	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170
aaguuaaaau ucccguccgu au 22

40 <210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171
ugauagcgac gggaaauuuu ac 22

55 <210> 172
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

<400> 172
agugugaucc aagcuguccc aa 22

5 <210> 173
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173
uugggacagc uuggaucaca cuuu 24

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/11,
A61K 31/713, C12N 15/88, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland

[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).
LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,
95447 Bayreuth (DE). **ROST, Sylvia** [DE/DE]; Univer-
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **HADWIGER,**
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth
(DE).

(74) Anwalt: **GASSNER, Wolfgang**; Nägelsbachstrasse 49a,
91052 Erlangen (DE).

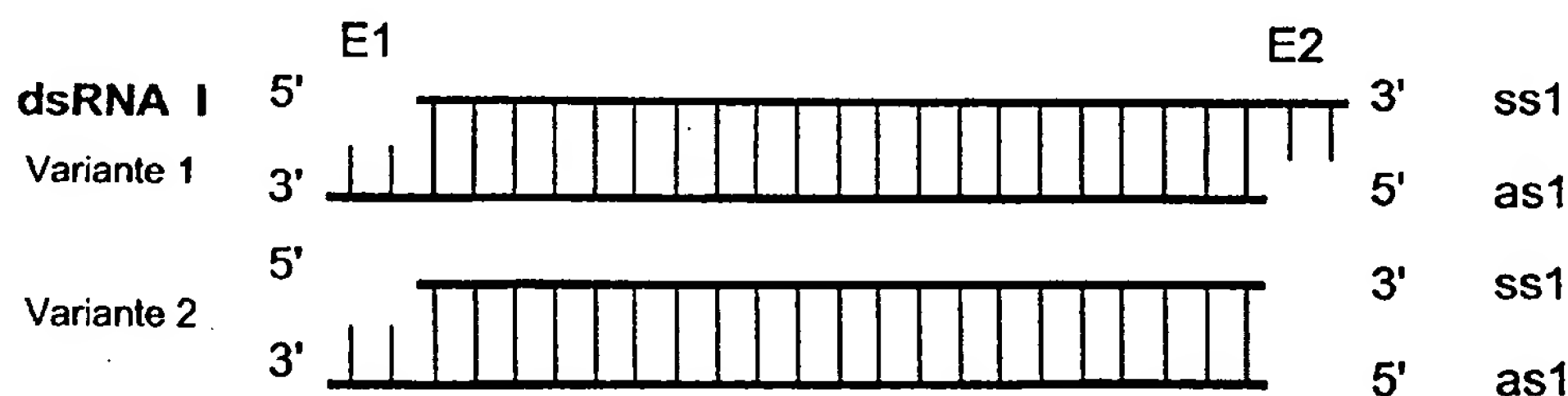
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINES ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.



WO 02/055693 A3



OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:**

17. Juli 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12 February 1998 (1998-02-12) the whole document ---	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ()) 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document ---	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 2003

Date of mailing of the international search report

27/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Armandola, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 1, 31 March 2000 (2000-03-31), pages 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 the whole document	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 3, 28 April 2000 (2000-04-28), pages 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 figure 1	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 90, no. 4, 1 June 1990 (1990-06-01), pages 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 the whole document	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, vol. 6, November 2000 (2000-11), pages 1077-187, XP002226361 the whole document	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, vol. 293, no. 5531, 3 August 2001 (2001-08-03), pages 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 the whole document	1-240

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, vol. 15, no. 2, 15 January 2001 (2001-01-15), pages 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 the whole document ----	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20 January 1994 (1994-01-20) -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/00152

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0044895	A	03-08-2000	DE	19956568 A1	17-08-2000
			AT	222953 T	15-09-2002
			AU	3271300 A	18-08-2000
			WO	0044895 A1	03-08-2000
			DE	10080167 D2	28-02-2002
			DE	50000414 D1	02-10-2002
			EP	1144623 A1	17-10-2001
			EP	1214945 A2	19-06-2002
WO 9805770	A	12-02-1998	DE	19631919 A1	12-02-1998
			WO	9805770 A2	12-02-1998
			EP	0918853 A2	02-06-1999
WO 9932619	A	01-07-1999	AU	743798 B2	07-02-2002
			AU	1938099 A	12-07-1999
			CA	2311999 A1	01-07-1999
			EP	1042462 A1	11-10-2000
			JP	2002516062 T	04-06-2002
			WO	9932619 A1	01-07-1999
WO 0044914	A	03-08-2000	AU	2634800 A	18-08-2000
			EP	1147204 A1	24-10-2001
			WO	0044914 A1	03-08-2000
			US	2002114784 A1	22-08-2002
WO 9401550	A	20-01-1994	AT	171210 T	15-10-1998
			AU	4770093 A	31-01-1994
			CA	2139319 A1	20-01-1994
			CZ	9403332 A3	12-07-1995
			DE	69321122 D1	22-10-1998
			EP	0649467 A1	26-04-1995
			FI	946201 A	30-12-1994
			HU	69981 A2	28-09-1995
			JP	8501928 T	05-03-1996
			NO	945020 A	28-02-1995
			NZ	255028 A	24-03-1997
			PL	307025 A1	02-05-1995
			WO	9401550 A1	20-01-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument ---	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12. Februar 1998 (1998-02-12) das ganze Dokument ---	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ()) 1. Juli 1999 (1999-07-01) das ganze Dokument ---	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument ---	1-240
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Januar 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/01/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Armandola, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 1, 31. März 2000 (2000-03-31), Seiten 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 das ganze Dokument ---	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 3, 28. April 2000 (2000-04-28), Seiten 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 Abbildung 1 ---	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, Bd. 90, Nr. 4, 1. Juni 1990 (1990-06-01), Seiten 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 das ganze Dokument ---	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, Bd. 6, November 2000 (2000-11), Seiten 1077-187, XP002226361 das ganze Dokument ---	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, Bd. 293, Nr. 5531, 3. August 2001 (2001-08-03), Seiten 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 das ganze Dokument ---	1-240

	-/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, Bd. 15, Nr. 2, 15. Januar 2001 (2001-01-15), Seiten 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 das ganze Dokument	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20. Januar 1994 (1994-01-20)	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0044895 A	03-08-2000	DE 19956568 A1	17-08-2000
		AT 222953 T	15-09-2002
		AU 3271300 A	18-08-2000
		WO 0044895 A1	03-08-2000
		DE 10080167 D2	28-02-2002
		DE 50000414 D1	02-10-2002
		EP 1144623 A1	17-10-2001
		EP 1214945 A2	19-06-2002
WO 9805770 A	12-02-1998	DE 19631919 A1	12-02-1998
		WO 9805770 A2	12-02-1998
		EP 0918853 A2	02-06-1999
WO 9932619 A	01-07-1999	AU 743798 B2	07-02-2002
		AU 1938099 A	12-07-1999
		CA 2311999 A1	01-07-1999
		EP 1042462 A1	11-10-2000
		JP 2002516062 T	04-06-2002
		WO 9932619 A1	01-07-1999
WO 0044914 A	03-08-2000	AU 2634800 A	18-08-2000
		EP 1147204 A1	24-10-2001
		WO 0044914 A1	03-08-2000
		US 2002114784 A1	22-08-2002
WO 9401550 A	20-01-1994	AT 171210 T	15-10-1998
		AU 4770093 A	31-01-1994
		CA 2139319 A1	20-01-1994
		CZ 9403332 A3	12-07-1995
		DE 69321122 D1	22-10-1998
		EP 0649467 A1	26-04-1995
		FI 946201 A	30-12-1994
		HU 69981 A2	28-09-1995
		JP 8501928 T	05-03-1996
		NO 945020 A	28-02-1995
		NZ 255028 A	24-03-1997
		PL 307025 A1	02-05-1995
		WO 9401550 A1	20-01-1994